

Année 1973

N° d'ordre 37

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA DREPANOCYTOSE DANS LE CENTRE-SUD DE LA REPUBLIQUE UNIE DU CAMEROUN

ETUDE BIOCHIMIQUE, GENETIQUE, CLINIQUE ET
PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES A PARTIR DE 129 CAS

THÈSE

Pour le

DOCTORAT D'ETAT DE MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 26 Février 1973

par

Pierre-Fernand TCHOKOTEU

Examineurs de Thèse : MM. HELLUY . . . Président

PAYSANT

STREIFF

PERCEBOIS

} Juges

Année 1973

N° d'ordre 37

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA DREPANOCYTOSE DANS LE CENTRE-SUD DE LA REPUBLIQUE UNIE DU CAMEROUN

ETUDE BIOCHIMIQUE, GENETIQUE, CLINIQUE ET
PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES A PARTIR DE 129 CAS

THÈSE

Pour le

DOCTORAT D'ETAT DE MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 26 Février 1973

par

Pierre-Fernand TCHOKOTEU

Examineurs de Thèse : MM. HELLUY . . . Président

PAYSANT	} Juges
STREIFF	
PERCEBOIS	

N. 4000 21

Année 1973

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA DREPANOCYTOSE
DANS LE CENTRE-SUD DE LA REPUBLIQUE UNIE
DU CAMEROUN

ETUDE BIOCHIMIQUE, CLINIQUE ET
HISTOLOGIQUE DES LÉSIONS DE LA MOELLE ET DES OS



DOCUMENTS DE LA RECHERCHE

ANNEE 1973

CHIMIE-ORGANIQUE

CHIMIE-ORGANIQUE

CHIMIE

CHIMIE

CHIMIE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J.R. HELLUY

Professeur de Bactériologie et Parasitologie

Président de l'Université de NANCY I

Officier de la Légion d'Honneur

Vous nous faites le grand honneur de présider le jury de notre Thèse.

Recevez nos sincères remerciements et notre hommage respectueux.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur PAYSANT

Professeur de Chimie Biologique

Monsieur le Professeur STREIFF

Professeur sans chaire

Monsieur le Professeur PERCEBOIS

Maître de conférence agrégé de Parasitologie

Vous avez accepté de faire partie du jury de notre thèse, nous vous en exprimons notre respectueuse gratitude.

A NOTRE MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR M. PAGET

Professeur titulaire de la chaire de Biochimie

à la Faculté Libre de Médecine de LILLE

Ancien Président de la Société française de biologie clinique

Officier de la Légion d'Honneur

Vous avez toujours exigé de vos élèves des connaissances précises et un travail bien fait, traductions de la rigueur d'esprit de l'homme de science que vous êtes. Vous avez bien voulu diriger la partie biochimique de ce travail. Nous avons éprouvé un immense plaisir de travailler sous votre direction et ce fut pour nous l'occasion de découvrir votre bonté.

A NOTRE MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR R. BECQUET

Professeur de Parasitologie médicale et de Pathologie tropicale

à la Faculté Libre de Médecine de LILLE

Vous nous avez fait profiter de votre enseignement, qui pour nous ne s'est jamais terminé avec le tour du cadran de l'horloge. Vos conseils nous ont toujours été précieux durant nos années d'étude. Vous nous avez inspiré ce travail et dirigé la partie clinique. Toute ma famille proche et lointaine se joint à moi pour vous exprimer sa profonde gratitude.

A L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

*Son aide nous a permis non seulement la poursuite de nos études médicales
mais également la réalisation technique de ce travail. Nous exprimons notre
reconnaissance à ses représentants en particulier .*

AU DOCTEUR QUENUM

Directeur régional de l'O.M.S. pour l'Afrique

*Vos qualités de scientifique, votre sens de l'organisation et votre ardeur
au travail vous ont toujours permis d'assumer avec efficacité, à tous les niveaux,
vos importantes responsabilités. Nous espérons que notre travail sera notre modeste
contribution au progrès sanitaire indispensable au décollage de notre continent.*

AU DOCTEUR GALIACY

Médecin général auprès de l'O.M.S. à GENEVE

*Vos conseils nous ont aidé au cours de nos études. Vous nous avez
apporté votre contribution à tous les stades de l'élaboration de ce travail ;
nous vous en sommes reconnaissant*

A tous nos Maîtres de la Faculté Libre de Médecine de LILLE et des Hôpitaux rattachés

*En reconnaissance de l'enseignement qu'ils nous ont donné durant
ces années d'étude*

Aux Professeurs G.L. MONEKOSSO et J.P. ANCELLE du C.U.S.S. de YAOUNDE

*En témoignage de notre respectueuse gratitude pour vos conseils
et votre collaboration*

Au Docteur L.P. AUJOULAT, Ancien Ministre,

*En témoignage de reconnaissance pour nous avoir fait entrer à la
Faculté Libre de Médecine de LILLE*

Nous adressons nos remerciements et notre reconnaissance

— Au Docteur P. NJAPOUM à YAOUNDE

— Au Docteur RAVISSE de l'Institut Pasteur de YAOUNDE

*— A tous ceux qui nous ont aidé de quelque manière que ce soit
pour la réalisation de ce travail*

Nos remerciements vont également aux Laboratoires SANDOZ

A MA FEMME Jacqueline YAMDJEU–NOUTONG

Avec toute mon affection

A MON PERE ET A MA MERE

En témoignage de ma filiale affection

A MES FRERES ET A MES SOEURS

A TOUTE MA FAMILLE

En particulier à mes oncles Joseph DEFOSSO KADJI et

Daniel-Claude DJUIMO et à ma tante M.Louise KADJI

A MON PAYS La République Unie du CAMEROUN

Je dédie ce Travail.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551912_0049

— S E R M E N T —

Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes Condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la Morale et de l'Honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.

INTRODUCTION

La drépanocytose ou sickle-cell disease des anglo-saxons, est une hémoglobinopathie connue depuis soixante deux ans seulement puisque la première observation date de 1910 (HERRICK).

Très étudiée par les auteurs américains et anglo-saxons, comme en témoignent les publications de la littérature médicale se rapportant à cette maladie, elle fait l'objet ces vingt dernières années de nombreux travaux de cliniciens, hématologues et biochimistes dans les nombreux pays du monde où elle sévit.

Maladie génétique, elle atteint le sujet de race noire ainsi que quelques sujets du pourtour de la méditerranée et les noirs veddoïdes des Indes. Elle tue chaque année des centaines de milliers de nourrissons, d'enfants et de jeunes adolescents dans les vastes régions de l'Afrique au Sud du Sahara. Les nombreuses publications récentes traitant de la drépanocytose sous ses divers aspects est la preuve que cette maladie n'a pas encore livré tous ses secrets.

Si nous avons voulu par la présente étude apporter notre contribution à l'étude de ce fléau, c'est dans un double intérêt : en premier lieu, étant appelé à exercer notre profession dans un pays où l'incidence de cette tare doit être sérieusement prise en considération, nous ne pouvons pas rester insensible devant cette pathologie.

En second lieu, le développement et la rapidité des moyens de transport d'une part, le volume des échanges intercontinentaux, la coopération internationale, l'arrivée massive en Europe industrialisée d'une main-d'œuvre originaire des pays pauvres d'autre part, conduisent à un tel brassage d'individus de différentes races que le praticien averti ne devrait pas poser un diagnostic erroné chez un patient de race noire ou métissé présentant les stigmates cliniques de la drépanocytose .

Nous avons réalisé notre étude à l'hôpital central de Yaoundé , au Cameroun, pendant la durée d'une partie de notre stage pratique effectué dans ce grand hôpital régional.

DEFINITIONS

Avant d'aborder notre étude, nous essaierons de donner (pour des raisons dicta-
tiques) une définition clinique, hématologique, biochimique et génétique de la drépanocytose.

— Sur le plan clinique, la drépanocytose est une maladie d'expression clinique très variable, parfois à la symptomatologie peu expressive, le plus souvent avec des manifestations se traduisant soit par un syndrome ostéo-articulaire, soit par un syndrome cardiorespiratoire, soit par un syndrome génito-urinaire, soit par un syndrome abdominal, soit enfin par un syndrome hématologique pour ne citer que les plus importants ; l'association de ces divers syndromes pouvant être observée. Ces différentes manifestations cliniques sont en rapport avec une baisse de la teneur en oxygène du sang au niveau des territoires intéressés. Cette hypoxémie connaît des causes diverses.

Cliniquement, on distingue entre la forme majeure, la plus bruyante, et la forme mineure à expression à minima.

— Sur la plan hématologique, c'est une anémie normochrome ou hypochrome, normoblastique au cours de laquelle la résistance globulaire est soit normale, soit accrue. On note une érythroblastose, une réticulose de 5 à 40 %, une hyperleucocytose à 17 000 environ chez l'enfant, 10 000 environ chez l'adulte.

- l'étalement montre une anisocytose, une polychromatophilie et une poïkilocytose
- le myélogramme montre une réaction normoblastique
- la vitesse de sédimentation est souvent accélérée
- les globules rouges du drépanocytaire sont pathologiques et possèdent l'aptitude de se transformer en hématies falciformes sous l'influence de l'hypoxie, de l'acidose et de la fièvre. Les hématies falciformes sont mal adaptées à la circulation dans les petits vaisseaux et provoquent des microthromboses à l'origine d'infarctus plus ou moins étendus.

— A l'échelon biochimique la drépanocytose est caractérisée par la présence dans le sang d'une hémoglobine anormale : l'hémoglobine S ; c'est une hémoglobinopathie constituée par le remplacement sur la chaîne β en position 6 d'un acide glutamique par une valine sans modification du reste de la séquence polypeptidique.

— Au point de vue génétique enfin, la drépanocytose est une hémopathie génotypique familiale héréditaire transmise selon le mode autosomique dominant. La substitution des gènes de structure par leurs allèles pathologiques (S) engendre la maladie.

- si un individu possède un seul gène pathologique S, il est dit hétérozygote, vis à vis du gène S et il synthétise à la fois de l'hémoglobine S et de l'hémoglobine normale. Cette hémoglobinopathie AS est indifféremment dénommée : drépanocytose hétérozygote ou mineure, trait drépanocytaire, trait falciforme ou trait tout court, sicklémie, sickle-cell trait.

- si l'individu possède deux gènes pathologiques identiques SS il est dit homozygote par rapport au gène S et il ne synthétise que l'hémoglobine pathologique. Cette hémoglobinopathie SS est indifféremment appelée drépanocytose homozygote ou majeure, anémie drépanocytaire, anémie à hématies falciformes, sickle-cell anemia.

Il existe d'autres possibilités génétiques :

- un sujet peut hériter de ses parents un gène drépanocytaire et un gène responsable d'une autre anomalie de l'hémoglobine, gène C (répandu en Afrique), gène D ; il s'agit parfois du gène de la β thalassémie. Le sujet est alors double hétérozygote S-C, S-D, ou thalasso-drépanocytaire (microdrépanocytose de SILVESTRONI et BIANCO).

- le drépanocytaire peut présenter un déficit en enzyme érythrocytaire, notamment en G-6-P-D.

La drépanocytose se transmettant selon la loi de l'hérédité mendelienne : l'hétérozygote transmet la tare à la moitié de ses enfants ; l'union de deux hétérozygotes donne : 1/4 de normaux, 1/4 d'homozygotes, 2/4 d'hétérozygotes.

Notre étude regroupe des sicklémiques et des sicklanémiques. En effet, s'il est classique d'admettre que la drépanocytose homozygote dite majeure a une expression clinique constante alors que la drépanocytose hétérozygote plus fréquente semble avoir peu de manifestations cliniques propres que la précédente, nous nous devons d'affirmer ici que, contrairement à cette assertion, nous avons recueilli plusieurs observations de sujets biochimiquement hétérozygotes se comportant sur la plan clinique comme des homozygotes en puissance, ce qui nous fait admettre que la forme hétérozygote a un génie évolutif propre (notion d'expressivité).

Nous tenons à préciser dès à présent que la région du centre-sud telle que nous la considérons dans le cadre de cette étude ne correspond pas rigoureusement aux limites de la circonscription administrative du même nom ; la population qui peuple ladite circonscription ayant des ramifications dans les circonscriptions administratives voisines. Seule l'appartenance des malades au même courant migratoire d'origine a pu nous guider dans cette délimitation non concordante.

HISTORIQUE

La première observation connue de la drépanocytose date de 1910.

— en 1910, en effet, J.B. HERRICK (142) de Chicago, examinant le sang d'un étudiant noir américain qui présentait un syndrome anémique sévère, remarqua la présence de globules rouges de morphologie particulière «particular elongated and sickle shaped red blood corpuscles».

Plusieurs observations identiques furent publiées dans les années qui suivirent.

— en 1915, J.E. COOK et J. MEYER (75) rapportèrent l'observation d'une jeune mulâtre de 21 ans avec une anémie sévère, ulcères des jambes et dans le sang de laquelle ils remarquèrent à leur tour, la présence de globules rouges de morphologie particulière.

— en 1917, V.E. EMMEL (103) découvrit qu'en lutant une goutte de sang prélevé chez la malade de COOK et MEYER entre lame et lamelle, les hématies falciformes se reproduisaient en plus grand nombre.

— en 1922, V.R. MASSON (199) observant un nouveau cas, le décrivit sous le nom de «sickle-cell anemia» ou anémie à hématies falciformes.

— en 1923, J.G. HUCK (146) et d'autres auteurs étudiant sur le plan hématologique une famille entière, montrèrent que chez certains membres de la famille ils trouvaient des hématies falciformes bien que ces derniers ne présentaient pas d'anémie sévère. Ils venaient ainsi de montrer qu'on pouvait trouver d'autres personnes porteuses d'hématies anormales sans manifestation pathologique en dehors des sujets porteurs d'une anémie grave avec hématies falciformes. Se basant sur la découverte qu'il venait de faire, J.G. HUCK émit la conception synthétique suivante : l'anémie à hématies falciformes est une entité particulière de la race noire ; la déformation des globules rouges résulte d'une anomalie qui leur est inhérente et qui se transmet selon le mode héréditaire.

— en 1927, E.V. HAHN et E.B. GILLEPSIE (131) affirmèrent pour la première fois que l'apparition des hématies falciformes in vivo était en rapport avec la diminution de la teneur en oxygène du sang, fait déjà connu in vitro, mais surtout que cette falciformation était réversible par l'oxygénation.

Les mêmes auteurs introduisirent le terme de «sickle-cell trait» pour désigner le porteur sain d'hématies falciformes. Pour eux, les formes asymptomatiques ne pouvaient jamais se transformer en formes aiguës anémiques.

Pendant plusieurs années, beaucoup d'auteurs s'intéressèrent au mécanisme de la falciformation. La théorie de J.H. HUCK faisait toujours autorité.

— en 1945, E. SILVESTRONI et J. BIANCO (279) décrivirent pour la première fois, la déformation falciforme des hématies chez un sujet de race blanche, d'origine méditerranéenne et porteur d'une anémie importante. Cette déformation falciforme était associée à des stigmates de thalassémie mineure. A cette association ils donnent le nom de «micro-drépanocytose» encore appelée thalassodrépanocytose.

— en 1947, J.V. NEEL (217) confirme le caractère génétique de la maladie et précise qu'elle est transmise selon le mode mendélien dominant.

— au cours de l'année 1949, deux précisions allaient être apportées sur la drépanocytose. La première : J.V. NEEL montre que l'on doit distinguer entre la sicklanémie, affection homozygote, et la sicklémie qui représente la forme hétérozygote. Cette dernière peut demeurer toute la vie sans traduction clinique, si le sujet ne se trouve pas dans les circonstances favorisant la révélation de sa tare.

La deuxième est à l'actif de L. PAULING, A.K.H. ITANO, S.J. SINGER et I.C. WELLS (234) qui indiquent que la falciformation des globules rouges est due à l'existence dans

l'érythrocyte d'une molécule d'hémoglobine anormale.

En mettant au service de cette recherche de PAULING et Coll. la technique de l'électrophorèse libre (appareil de TISELIUS) tout nouvellement mise au point, on arrive alors à établir que dans le sang des drépanocytaires on peut trouver :

- l'hémoglobine adulte normale : HbA
- l'hémoglobine fœtale : HbF dont la persistance au delà de six mois à un taux élevé est anormale car chez un sujet normal on peut trouver 0,5 à 1 % d'HbF.
- fait essentiel, on peut trouver surtout une hémoglobine particulière dite «sickle-cell hemoglobin», c'est l'hémoglobine S dont la mobilité diffère de celle des hémoglobines normales. C'est l'élément pathologique qui constitue le caractère biochimique spécifique de la maladie.

Cette étude biochimique capitale permet de rattacher dès lors, à la drépanocytose des signes, des symptômes et même des syndromes qui jusque là se présentaient comme primitifs sans être rattachés à leur cause réelle ; la tare génétique hémoglobinopathique. C'est ainsi que pendant cette année 1949 H.B. PRATT-THOMAS et P.K. SWITZER (241) font le point sur la pathogénie et la traduction clinique de la sicklémie.

— en 1953, T.H. SPAET (283) D.L. LARSON et M.H. RANNEY (178) puis MACHEBOEUF, RIBEYROTTE et BRUNERIE (194) mirent au point une technique électrophorétique plus fine : la micro-électrophorèse sur papier et ils montrèrent que l'on aboutissait aux mêmes résultats qu'avec l'appareil de TISELIUS et permirent ainsi la généralisation de cette technique électrophorétique.

— De nombreuses techniques d'investigation biochimique furent ensuite mises en œuvre pour déterminer la nature exacte de l'hémoglobinopathie.

Ainsi, les travaux menés par V.M. INGRAM (150,151,152) de 1957 à 1961 furent couronnés de succès. Il montra que l'anomalie hémoglobinique était constituée par le remplacement sur la chaîne β en position 6 d'un acide glutamique par une valine sans modification du reste de la séquence polypeptidique.

Très rapidement, l'attention des cliniciens, des hématologistes, des biochimistes, des anthropologistes et des responsables de santé publique, fut fixée sur la drépanocytose sous ses différents aspects. Sans que notre référence soit exhaustive, nous essayerons de passer en revue les grands noms de la littérature médicale mondiale consacrée à la drépanocytose sous ses différents aspects.

— J. KAMLET (164) dans sa thèse (Paris 1959), R. REYNAUD (248) au cours de la même année, J. VANDEPITTE (299) en 1963 ; en 1967 A. CARAYON et Coll. (56) M. SANKALE et Coll. (260) J. THOMAS et Coll. (293) et enfin plus récemment en 1970, P. SERINGE et Coll. (273) étudient les manifestations cliniques de la drépanocytose et les problèmes diagnostiques posés par cette maladie.

D'autres auteurs s'intéressent quant à eux à certains symptômes et syndromes de la drépanocytose :

— M.E. HAGGAR (130) en 1961, étudie les manifestations cliniques de la drépanocytose dans les deux premières années de la vie. E. FORD (107) dans sa thèse (Lille 1964) fait une étude sur la révélation des états homozygotes de la drépanocytose.

— Le syndrome uro-génital : W.E. GOLDING et Coll. (126) en 1950, signalent pour la première fois une hématurie au cours de la drépanocytose. J.L. ARDUINO (12) traite des complications urologiques de la maladie. L. SCHILITT et Coll. (266) en 1960, fait une revue d'ensemble des manifestations rénales sicklanémiques. A.Z. CHAPMANN et Coll. (63) T.D. ALLEN (7) F. GATTI et Coll. (116) J.V. RIVERA et Coll. (251) A. NOUHOUAYI et Coll. (224) A. ORSINI et Coll. (228) font des publications ayant trait respectivement à des hématuries, des bactériuries asymptomatiques chez la parturiente drépanocytaire.

— Le syndrome ostéo-articulaire : Nombreuses sont les observations publiées sur les manifestations ostéo-articulaires de la drépanocytose, en particulier dans sa forme homozygote : J.E. MOSELEY et J.B. MANLY (203) décrivent en 1957 la nécrose aseptique des os au cours de la drépanocytose, lésions signalées également par K.R. TANAKA et Coll. (290) L. COUTELIER (78) P. NOSNY et P. PERQUIS (223). La fréquence clinique de l'association ostéomyélite-drépanocytose est signalée par J.G. HUGHES et D.S. CAROLL (147) P. BOURREL et Coll. (40) A. CORNET et Coll. (76) C.A. ENGH et Coll. (76) . N. DESBIOLLES (87) consacre sa thèse (Lyon 1962) aux manifestations ostéo-articulaires de la drépanocytose majeure.

Les lésions osseuses radiologiques de la drépanocytose ont fait l'objet d'un travail remarquable de l'école de radiologie du Val de Grâce rapporté par DUCLOUX en 1964 (96). Tout récemment enfin le travail de R. BATISSE et Coll. (21) en 1971, portant sur les aspects radiologiques des lésions osseuses de la drépanocytose.

— Le syndrome digestif : Parmi les manifestations digestives de la sicklanémie, les formes hépatobiliaires ont été les plus décrites : A.A.G. MINTZ et E.D. ADAMS (201) en 1955 traitent les lithiases cholédociennes, forme rapportée également par J.L. CAMERON et Coll. (55) en 1971. Y.S. SONG (281) en 1957, H.J. ROSENBLATE et Coll. (254) en 1970 décrivent les lésions hépatiques. Les infarctus spléniques au cours des voyages par avion, sont rapportés par R. ROTTER et Coll. (255) en 1956 et par H.H. ZIPERMAN et Coll. (313) en 1966. B. DIOUF et Coll. (93) en 1964 rapportent également un cas d'infarctus splénique chez une drépanocytaire.

— Le syndrome cardio-pulmonaire : Les syndromes cardio-pulmonaires ont été également décrits. Les manifestations cardiaques sont rapportées par B.J. SPROULE et Coll. (284) en 1958, H. SHUBBIN et Coll. (278) en 1960, SANKALE et Coll. (262), M. BASSIN (20) dans sa thèse (Paris 1966) étudie l'ischémie myocardique au cours d'une drépanocytose. M. MULET et J.M. KAUFMAN (205) en 1962, font une étude électrocardiographique dans 50 cas de drépanocytose. Sur le plan pulmonaire, nous citerons la thèse de G. MALKA (196) (Paris 1966) consacrée aux manifestations respiratoires de la drépanocytose, manifestations décrites par F. DECROIX (83) J. VANDEPITTE et Coll. (300) en 1953 et J. BENDJABALLHAH et Coll. (28) rapportent des cas de tuberculose pulmonaire chez des drépanocytaires.

Les autres manifestations :

. Drépanocytose et grossesse : R.D. REID (246) en 1936, G.M. EDINGTON (97) en 1951, M. ANDERSON et Coll. (10) en 1960, S.E. BAUM (22) en 1969 ont traité de la parturité chez les femmes drépanocytaires, pour A.T. FORT et Coll. (108) 1971, il n'y a pas de risque maternel.

. Les manifestations oculaires de la drépanocytose sont également décrites IUV. TOKAREV et Coll. (294) en 1967, M.R. STEIN et Coll. (285) en 1970 et M.F. GOLBERG (124) en 1971.

. Les ulcères des jambes sont rapportés par plusieurs auteurs : M.D. ARGUELLES-CASALS (13) en 1951, R. BECQUET et Coll. (26) en 1960.

. L'association de la drépanocytose aux parasitoses fait l'objet de nombreuses publications et la plus intéressante semble être l'association drépanocytose-paludisme ; problème épineux intéressant sur le plan épidémiologique et clinique, il a fait l'objet de nombreuses publications : J.H. WALTERS et Coll. (306) en 1956, L.J. BRUCE-CHWATT (43) en 1965, J.L. OUDART (229) en 1967 et F.I. KONOTEY AHULU (168) A. SEYMOUR (276) ont étudié le problème dans son ensemble. A.C. ALLISON (8) en 1954, L.C. BRUMPT et V. BRUMPT (45) en 1958, L. LUZZATO et Coll. (193) en 1970 sont les défenseurs de la théorie de la résistance du drépanocytaire au paludisme alors que G.A. DELIYANNIS et Coll. (86) en 1955, A. ADELOYE et Coll. (5) et A.M. PICHANICK (238) rapportent des cas de paludisme sévère chez des drépanocytaires.

. Signalons enfin les manifestations neuropsychiatriques de la drépanocytose et les problèmes chirurgicaux posés chez le drépanocytaire qui ont fait l'objet de nombreuses publications.

— Partant de cet ensemble d'acquisitions cliniques, il était logique que les auteurs s'intéressèrent à deux ordres de faits :

. d'une part, l'évolution d'où découlait le schéma pronostique de la maladie :

mortalité, périnatalité, retard staturo-pondéral ; M. DELANNAY (84), D.B. JELLIFFE et Coll. (156) ont été décrits chez l'enfant ; alors que chez l'adolescent et l'adulte, les auteurs rapportent des observations de mort subite M.E. JENKINS et Coll. (157) G.W. THAMA (292) ; mais surtout des crises hémolytiques sont signalées avec une extrême fréquence au cours de l'évolution de la maladie J.E. RYAN (257) 1951, S.L. LEIKIN et SINGER (185) 1957, G. CHARMOT et R. REYNAUD (68) 1958, G.R. SERJEANT (274) 1969.

. d'autre part, une série de travaux porte sur des essais thérapeutiques qui pour la plupart visent à lutter contre la falciformation et ses causes. Ces essais sont d'une efficacité relative car il s'agit d'une hémoglobinopathie jusqu'à présent incurable ; cependant, des thérapeutiques diverses ont été proposées s'appuyant sur les données physiopathologiques des différents symptômes et syndromes.

En 1953, E. SMITH et Coll. (280) ont traité sept malades par la Priscoline ; F.E.D. GRIFFITHS (129) en 1955 utilise l'éthyl bicoumacétate comme inhibiteur de la falciformation. C. CHARMOT et R. REYNAUD (69) en 1958, W.D. SOS SANTOS et H. LEHMANN (94) E.K. COTTON et J.W. HARRIS (77) en 1959 font des essais de traitement de la maladie par l'acétazolamide (DIAMOX) Y. BOUMEAUX (38) en 1961 et R. ROGER et Coll. (253) en 1967 étudient l'action inhibitrice des inhibiteurs du G.6.P.D. et de divers anti-histaminiques sur la falciformation.

D'autres produits chimiques sont essayés : la diaminodiphénylsulfone par J.L. ANDRÉ (11) en 1961, les vasodilatateurs par L.W. DIGGS et D.L. WILLIAMS (91) en 1963, C. BOUYER (41) en 1968, J.P. ROUSSILHON et C. BOUYER (256) la même année ; les phénothiazines par R.A. LEWIS (186) H.A. PEARSON (235) et A.B. RAPER (243). Plus récemment les essais thérapeutiques de l'inhibition de la falciformation sont réalisés avec les androgènes B. LUNDH (192), le citrate de sodium L. BARRERAS (19), l'oxygène hyperbare J.D. REYNOLDS (250).

En 1971, T.A. BENSINGER (30) E.R. Mc CURDY et Coll. (79) S. CHARACHE et Coll. (64) A. HARRIS (132) R.M. NALBANDIAN (208, 209) R.B. SCOTT font des publications sur le traitement de la crise drépanocytaire par l'urée per os ou I.V.. Y. MAIFART (195) et L.R. DAVID (82) étudient l'évolution de la forme majeure sous transfusions sanguines.

D'autres auteurs se sont penchés sur le problème thérapeutique de la drépanocytose vue sous tous ses aspects.

IIème PARTIE : PARTIE BIOCHIMIQUE

PLAN

(A) DONNÉES GÉNÉRALES SUR LA STRUCTURE DES HÉMOGLOBINES

- I - L'évolution moléculaire sur la plan génétique
- II - Structure d'ensemble
- III - Diversité des hémoglobines normales

(B) LES ANOMALIES HÉMOGLOBINIQUES

- I - Les anomalies fonctionnelles
- II - Les anomalies structurales et les hémoglobines particulières
- III - Les anomalies de la régulation de la biosynthèse

(C) DIAGNOSTIC BIOCHIMIQUE DES DYSHÉMOGLOBINÉMIES

- I - Préparation de l'hémolysat
- II - Étude électrophorétique de l'hémolysat
- III - Alcalino-résistance de l'hémoglobine fœtale
- IV - Étude biochimique de l'hémoglobine anormale.

A - DONNÉES GÉNÉRALES SUR LA STRUCTURE DES HÉMOGLOBINES

I - L'évolution moléculaire sur le plan génétique

De même que l'étude soignée d'un fossile humain récent permet çà et là de noter un caractère simien, pré-hominien ou néanderthalien, de même, l'étude d'une macromolécule dans ses détails intimes permettra de noter çà et là des structures inchangées depuis des temps immémoriaux puisqu'on le retrouve chez les animaux vivant aujourd'hui mais apparus sur terre depuis des dizaines ou des centaines de millions d'années, à côté de structures récentes, contemporaines de l'humanisation.

Les molécules les plus faciles à scruter sont les protéines, et particulièrement les enzymes. Les techniques électrophorétiques, immunoélectrophorétiques et chromatographiques se sont développées au point que l'on connaît chaîne polypeptidique par chaîne polypeptidique acide aminé par acide aminé, la structure et la séquence exacte des constituants des principales protéines facilement isolables chez l'homme.

L'étude comparative des protéines humaines et des protéines animales phylogénétiquement plus ou moins rapprochées de l'homme va se révéler riche en enseignement, notamment en ce qui concerne les hémoglobines que nous étudions dans ce chapitre.

En effet, l'étude des hémoglobines montre que celles-ci sont des chromoprotéines douées de fonctions respiratoires essentielles. Chez les mammifères, leur poids moléculaire est de l'ordre de 64000. Elle est constituée de chaînes peptidiques. Pauling et Zuckerkandl (1962) ont analysé chaîne après chaîne, acide aminé après acide aminé, la constitution de l'hémoglobine du cheval, du porc, du gorille, et la constitution assez proche de la myoglobine de la baleine. En faisant coïncider site par site, la séquence des acides aminés de ces différentes chaînes humaines α , β , γ , δ , ces auteurs ont fait la constatation suivante : à travers l'évolution phylogénétique qui conduit de la baleine à l'homme, il existe sur la molécule de globine des acides aminés identiques. D'autres sites, de plus en plus nombreux, à mesure qu'on s'élève dans l'échelle zoologique, sont occupés par des acides aminés différents. La « formule » des chaînes varie donc proportionnellement avec le temps écoulé entre l'apparition sur terre du premier cétacé et l'apparition du premier Homme. De telles variations s'expliquent par le mécanisme des mutations génétiques par transition ou transversion.

L'étude des hémoglobines amène à une seconde constatation : la myoglobine de baleine ne comporte qu'une seule chaîne de type α . Il faut admettre qu'au cours de l'évolution, les molécules d'ADN portant les gènes de structures de la synthèse de l'hémoglobine se sont dupliquées une première fois, entraînant la construction de deux chaînes α , une seconde fois, pour créer γ , et ainsi de suite pour β et δ . La figure 1 résume ce phénomène.

Barnabas et Muller (1962) ont mis en évidence toujours par l'étude des hémoglobines, un troisième mode d'évolution moléculaire. Il s'agit d'un crossing-over suivi de recombinaison entre deux molécules d'ADN voisines, chargées l'une de la synthèse de β , l'autre de synthèse de δ .

Après ce crochet génétique qui nous a permis de réaliser cette étude comparative des hémoglobines à travers l'évolution phylogénétique, qui conduit de la baleine à l'homme, nous consacrerons la suite de notre exposé à l'hémoglobine humaine seule.

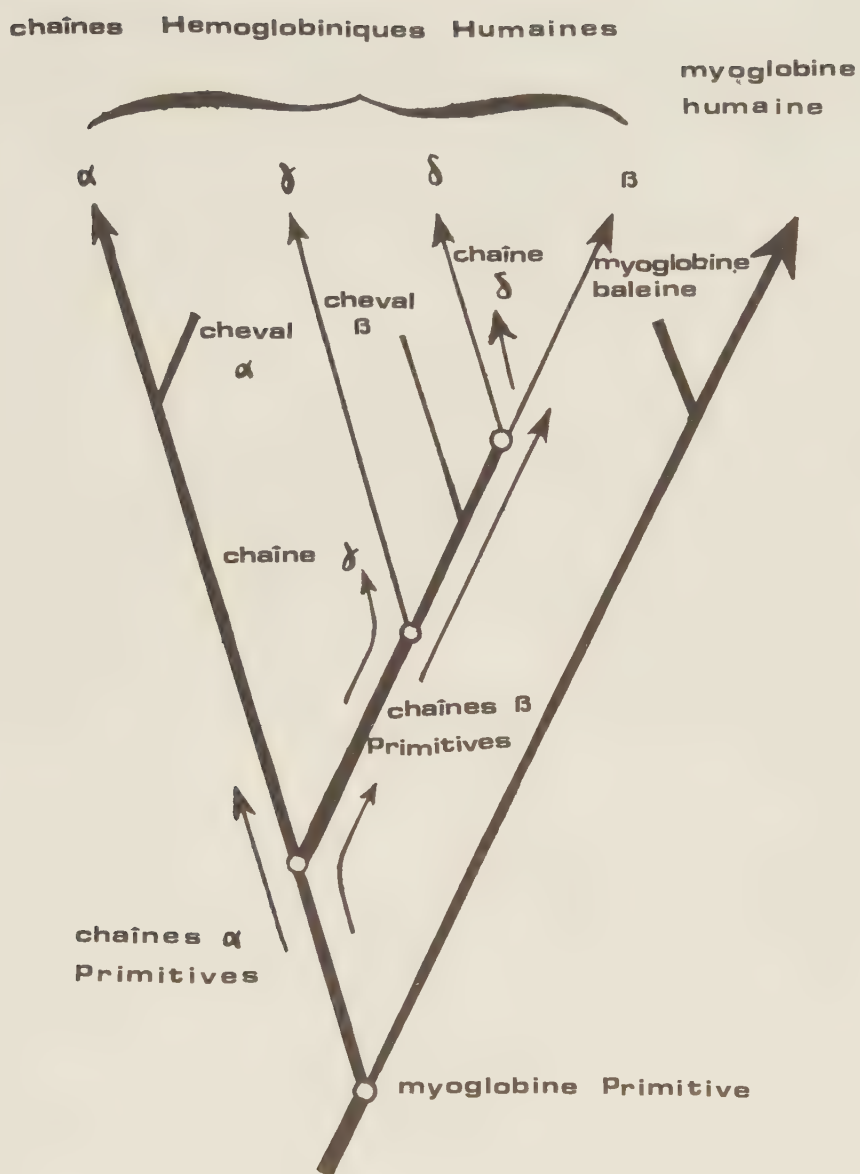


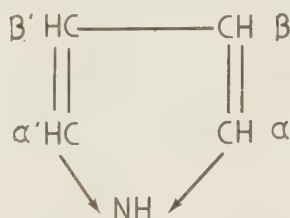
Figure 1 : Évolution moléculaire des chaînes de l'Hémoglobine
O = duplication génique.

II - Structure d'ensemble

L'hémoglobine humaine est un chromoprotéide. Sa molécule dont la forme générale est sphéroïde, aux dimensions de $64 \times 55 \times 50 \text{ \AA}$, est constituée de quatre groupements prosthétiques ou hèmes, de constitution rigoureusement fixe, qui sont amarrés aux quatre chaînes polypeptidiques d'une molécule protéinique complète : la globine.

1 - L'Hème

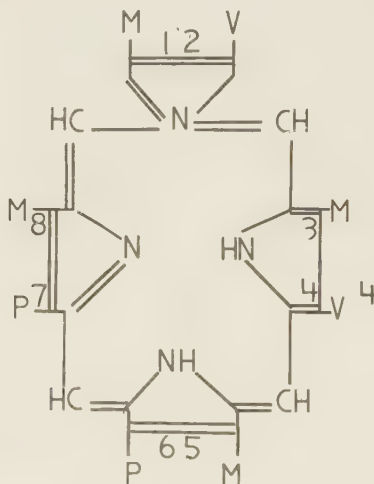
L'hème a la même structure dans toutes les hémoglobines et dans les autres chromoprotéides (comme la myoglobine et le cytochrome C). L'hème a une structure porphyrinique ou tétrapyrrolique. Cette structure est réalisée par l'union de quatre noyaux pyrrole. Chaque noyau pyrrole a une structure pentacyclique, contenant 4 atomes de carbone et un atome d'azote (Formule A).



Formule A : Noyau Pyrrole

On peut adopter une numération classique de ce noyau à partir de l'azote que l'on peut prendre comme pivot. Les deux premiers carbones voisins sont appelés α ou α' , les deux autres sommets carbonés, les plus éloignés, sont appelés β et β' .

Dans l'hémoglobine, la porphyrine a pris le nom de protoporphyrine (Formule B), associée à un atome de fer, cette protoporphyrine conduit à l'hème qui est donc un métalloporphyrine.



Formule B : Protoporphyrine IX (III)

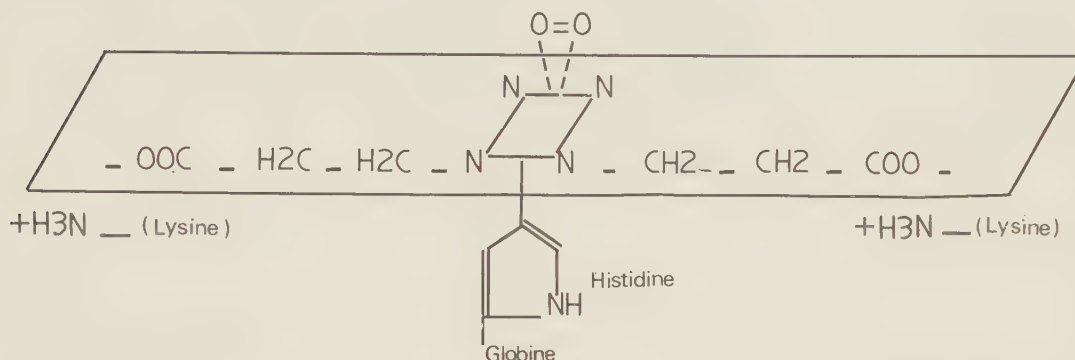
M Méthyle (en 1, 3, 5, 8) ; V Vinyle (en 2, 4)

P radical propanoïque ($-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$) (en 6, 7)

Bien que la fixation du fer puisse se faire spontanément sur la protoporphyrine, il existe cependant, une hème-synthétase qui accélère cette réaction. L'hème-synthétase est une enzyme à groupe thiol localisée dans les mitochondries. Cette enzyme est inhibée par le plomb, ce qui peut expliquer en partie l'accumulation des porphyrines et l'anémie dans le saturnisme.

2 - La liaison hème-globine

L'hème se présente sous la forme d'une molécule plane, épousant la forme d'un disque. Au centre du quadrilatère formé par les quatre atomes des pyrroles, se place le fer. Au dessus et au dessous de ce disque se situent les liaisons du fer, d'une part avec la globine d'autre part, avec le gaz (O_2 ou CO_2) transporté. (Formule C).



Formule C :-Liaison hème-globine

La liaison avec la globine implique :

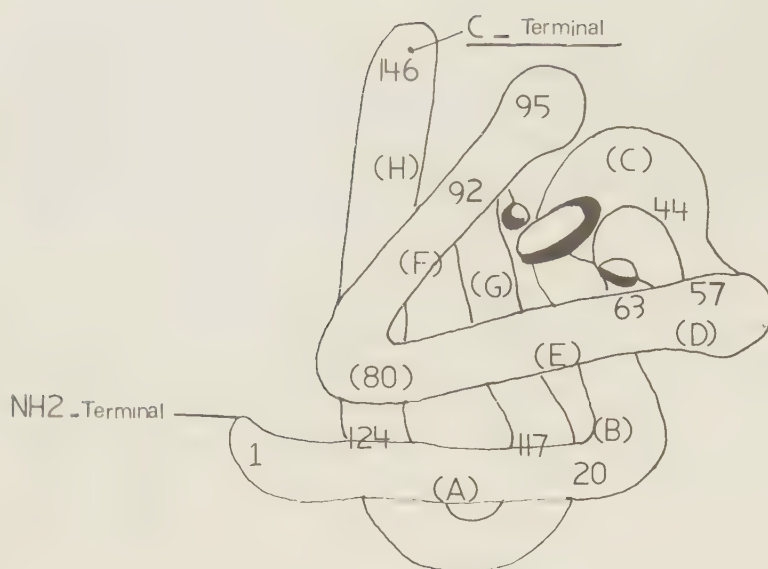
- 1⁰) une liaison entre le fer et un noyau imidazole d'un résidu d'histidine de la globine, liaison essentiellement ionique dans le cas de l'hémoglobine (Hb) covalentielle dans le cas de l'oxyhémoglobine (HbO₂). Dans le cas de l'hémoglobine Hb un second résidu d'histidine de la globine intervient également.
- 2⁰) une liaison électrovalentielle des deux groupes acides (propanoïque) et de groupes basiques de la globine (ϵ -NH₂ de la lysine ou groupement guanidique de l'argine) (Formule C).

3 - La globine

La globine est spécifique d'une espèce animale déterminée. L'analyse de la structure des chaînes polypeptidiques présente dans les hémoglobines physiologiques a permis d'en isoler actuellement quatre types, dont la composition précise est maintenant connue (V.M. INGRAM (152) W.A. SCHROEDER (269), BRAUNITZER, HILSE (42) : les chaînes α communes aux trois hémoglobines normales, les chaînes β , γ , et δ caractéristiques respectivement de A1, F et A2. Deux chaînes identiques s'associent pour constituer des demi-molécules de globines : α^2 , β^2 , γ^2 et δ^2 .

- les chaînes α sont élaborées durant toute la vie et ce, depuis la période fœtale. Elles comportent 141 acides aminés. Elles entrent dans la composition des hémoglobines A1, A2 et F.
- les chaînes β sont composées de 146 acides aminés. Elles ne se trouvent normalement que dans l'hémoglobine A1 dont elles sont caractéristiques.
- les chaînes γ sont faites de l'alignement de 146 acides aminés. On y trouve de l'isoleucine, absente dans les chaînes β . Elles sont caractéristiques de l'hémoglobine fœtale.
- les chaînes δ sont composées de 146 acides aminés dont la disposition est voisine de celle des chaînes β avec quelques variantes dans l'ordre de répartition ; elles sont caractéristiques de l'hémoglobine A2.

La structure tertiaire de la molécule d'hémoglobine a pu être déterminée par des études physiques précises reposant sur l'étude du diagramme de diffraction des rayons X : J.C. KENDREW, M.F. PERUTZ et A.P. CULLIS (165b) (Figure 2).



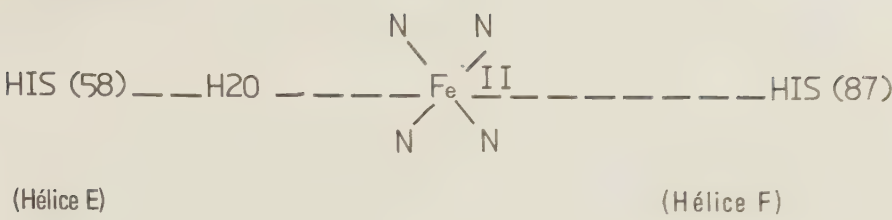
— Figure 2 : Représentation schématique de la structure tridimensionnelle d'une chaîne de l'hémoglobine. Les segments droits de A à H représentent les hélices. Les portions courbes entre les hélices représentent les portions hélicoïdales, les plus importantes étant les segments CD, FG et GH. L'hème est enfoui dans une poche de la surface de la molécule représentée ici en avant. Les contacts entre les chaînes différentes sont situés dans notre représentation, en arrière, le contact $\alpha^1 \beta^1$ au niveau des hélices B, G et H, le contact $\alpha^1 \beta^2$ au niveau de l'hélice C et du segment FG.

Pour l'hémoglobine A1 les deux chaînes α et les deux chaînes β sont disposées symétriquement par rapport à l'axe du couple. Les protomères laissent une cavité centrale de 25 Å de diamètre. Les contacts entre les chaînes α - α et les chaînes β - β se font notamment par l'intermédiaire de leur extrémité aminée terminale (qui appartient à la valine) et leur extrémité carboxylique terminale (qui appartient à l'histidine) les contacts α - β se font en une douzaine de points notamment par les liaisons non polaires.

Les chaînes polypeptidiques de l'hémoglobine sont ordonnées selon une structure secondotertiaire très précise : enroulement en hélices, repliement des hélices les unes sur les autres. A la surface de la molécule ainsi composée sont présentes les chaînes latérales hydrophiles. A l'intérieur, au contraire, sont orientées les chaînes hydrophobes. A la surface de chaque subunité l'hème est profondément enfoui dans une poche tapissée d'acides aminés apolaires. Cette structure compacte est maintenue par un très grand nombre de liaisons de faible énergie qui excluent totalement l'eau : ainsi les groupes polaires des acides propioniques de deux noyaux pyrroles émergent à la surface. Le fer divalent de l'hème est lié par sa cinquième et sa sixième coordination, directement à un résidu d'histidine (histidine proximale : His 87 pour α et His 92 pour β), et indirectement, par l'intermédiaire d'une molécule d'eau, à un autre résidu d'histidine (histidine distale : His 58 pour α et His 63 pour β). Cette sixième coordination faible disparaît lorsque l'oxygène remplace la molécule d'eau dans l'oxyhémoglobine (Figure 3)

Les travaux très remarquables de G. BRAUNITZER (42) de W. KONIGSBERG et Coll. (166) de M.A. GOLDSTEIN (127) de W.A. SCHROEDER (269) et leurs très nombreux collaborateurs ont permis d'établir après acidé aminé la structure primaire des chaînes peptidiques. 42 % des structures des chaînes α et β sont identiques : par exemple les acides aminés qui tapissent la poche dans laquelle est enfoui l'hème, sont très semblables dans les deux chaînes de l'hémoglobine (Tableau I).

Chaîne α :



Chaîne β :

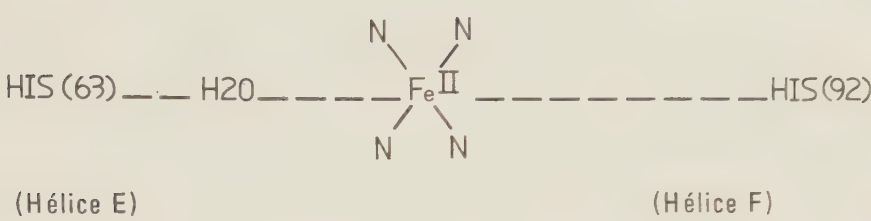


Figure 3

Tableau I - Similitude de l'environnement de l'hème dans les deux chaînes de l'Hb

α				β			
32	Met		B 13		Leu	31	
39	Thr		C 4		Thr	38	
42	TTyr		C 7		Phe	41	
43	Phe		CD 1		Phe	42	
45	His		CD 3		Ser	44	
46	Phe		CD 4		Phe	45	
58	His		E 7		His	63	
			E 10		Lys	66	
62	Val		E 11		Val	67	
			E 14		Ala	70	
			E 15		Phe	71	
83	Leu		F 4		Leu	88	
86	Leu		F 7		Leu	91	
87	His		F 8		His	92	
91	Leu		FG 3		Leu	96	
93	Val		FG 5		Val	98	
97	Asn		G 4		Asn	102	
98	Phe		G 5		Phe	103	
101	Leu		G 8		Leu	106	
129	Leu		H 12				
132	Val		H 15		Val	137	
136	Leu		H 19		Leu	141	

Tous les acides aminés présents sur ce tableau I sont ceux qui ont des liaisons de divers types avec l'hème.

Les nombres des colonnes latérales indiquent leur place dans la séquence de la chaîne polypeptidique. La colonne centrale indique leur situation dans la structure tridimensionnelle de l'hémoglobine et indique l'hélice ou le segment interhélicoïdal dont ils font partie.

III - Diversité des hémoglobines normales

Les hématies humaines normales contiennent physiologiquement dans leur ordre d'apparition : l'hémoglobine embryonnaire, l'hémoglobine F, l'hémoglobine A1 et l'hémoglobine A2.

1 - L'hémoglobine embryonnaire est synthétisée dans le feuillet mésoblastique du sac vitellin entre la 3e et la 13e semaine de la vie intra-utérine. Cette hémoglobine a été évoquée à la suite de la découverte des hémoglobines Gower dont il existe deux types : le type Gower I correspond à une structure tétramérique spéciale composée de quatre protomères, identiques et de composition chimique distincte. les chaînes Σ . Le type Gower II composé de deux chaînes α et de deux chaînes Σ , elle s'écrit $\alpha^2 \Sigma^2$. Dans les embryons très jeunes, le type Gower I prédomine, alors que chez l'embryon de moins de 13 semaines on trouve en quantité presque égales les deux types Gower I et II.

2 - L'hémoglobine F : hémoglobine fœtale se compose de deux chaînes α et de deux chaînes γ . Elle s'écrit $\alpha^2 \gamma^2$. Elle est abondamment synthétisée pendant la vie embryonnaire, son taux le plus élevé est atteint entre les 40e et les 42e semaines de la vie intra-utérine : soit au moment du terme ou dans les jours qui suivent. Passé un an, son taux reste stable entre 1 et 2 %.

3 - L'hémoglobine A1 : est composée de deux chaînes α et de deux chaînes β . Elle est synthétisée dès la 25e semaine de la vie embryonnaire. A la naissance elle représente en moyenne 20 % de l'hémoglobine totale, 50 % à trois mois et 90 % à six mois. Dès un an, son taux est identique à celui de l'adulte : 95 à 99 %. L'étude de la solubilité par les techniques de relargage a montré son hétérogénéité. ROCHE et DERRIEN ont isolé quatre fractions voisines, O, A1, A'2, A''2 dont on ne sait que peu de chose. L'isolement par électrophorèse d'une fraction dite A3 qui migre à pH 8,6 en avant de la fraction A1 correspond à un phénomène de vieillissement moléculaire. Les chaînes α et β de cette fraction seraient normales, il n'y aurait qu'une modification dans l'agencement stérique des chaînes β . Les hématies les plus âgées sont aussi les plus riches en hémoglobine A3 : celle-ci n'existe pas dans les hématies jeunes (ROSA).

4 - L'hémoglobine A2 : est composée de deux chaînes α et de deux chaînes δ s'écrit $\alpha^2 \delta^2$. Elle n'est guère synthétisée avant la naissance. Son taux normal chez l'adulte oscille entre 1 et 3 %. Sa recherche a suscité un grand intérêt dans le dépistage des porteurs hétérozygotes de la tare thalassémique : A. ORSINI, J. COIGNET et Coll. (227).

L'électrophorèse classique sur papier ou l'électrophorèse en gel d'amidon montre dans un hémolysat total de globules rouges, l'existence de 4 bandes (parfois plus) colorables soit à l'amidoschwartz, soit au vert de lissamine, etc... Parmi ces bandes deux seules sont colorables par les méthodes spécifiques des chromoprotéides hémoglobiques (benzide, o-diamiside) ; l'une majeure correspond à l'HbA, l'autre mineure (moins de 3 % de l'ensemble) correspond aux hémoglobines A2 et F. Les autres bandes protéiques sont des enzymes érythrocytaires, les anhydrases carboniques.

De même que l'hémoglobine adulte, l'hétérogénéité de l'HbF apparaît lorsqu'on étudie sa solubilité en milieu salin. On a pu décrire ainsi des fractions mineures retrouvées par KARAKLIS et FESSAS par chromatographie sur colonne d'amberlite. F1 est la composante majeure F2, F3 et F4 les composantes mineures, représentant respectivement 10 %, 3 % et 0,13 à 0,59 % du total de l'HbF. F2 résulterait de l'association de chaînes α avec des chaînes non encore identifiées. F3 pourrait ne représenter qu'une modification in vitro de F1, se combinant avec du glutathion. Quant à F4 elle à pH 6,5 migre vers l'anode au contraire des autres composantes F elle pourrait être identique à l'hémoglobine BART'S (γ^4) dont nous reparlerons de façon détaillée avec l'étude des hémoglobines anormales. Toutes ces fractions d'HbF sont alcalino-résistantes et donnent la même absorption spectrale des rayons ultra-violets.

B - LES ANOMALIES HÉMOGLOBINIQUES

Les travaux récents sur l'hémoglobine permettent de distinguer sur le plan biochimique trois grands types d'anomalie : les anomalies fonctionnelles d'une part, structurales ou qualitatives d'autre part, et enfin, biosynthétiques ou quantitatives.

Nous envisagerons dans cet ordre l'étude des anomalies hémoglobiniques.

I - Les anomalies fonctionnelles

Il s'agit essentiellement des anomalies de transport des gaz.

1) intoxication oxycarbonée

Sur le plan physiopathologique, l'intoxication oxycarbonée réalise une anoxie anémique liée au blocage de l'hémoglobine, ce n'est donc ni une anomalie de structure de l'hème, ni une anomalie structurale de la globine. En venant se fixer sur l'hémoglobine, l'oxyde de carbone bloque celle-ci et s'oppose à son rôle de transporteur d'oxygène. Le danger de l'oxyde de carbone résulte de son affinité considérable pour l'hémoglobine, environ 250 fois plus grande que celle de l'oxygène ce qui fait que la fixation sur l'hémoglobine de ces deux gaz est comparable pour 1 volume de CO et 250 volumes d'oxygène. La réaction de fixation de l'oxyde de carbone sur l'hémoglobine $\text{Hb} + \text{CO} \rightarrow \text{HbCO}$ est réversible. Cette réversibilité dépend essentiellement de la présence d'oxygène dans l'air alvéolaire et surtout de la pression partielle de celui-ci.

Les intoxications oxycarbonées répondent de façon quasi exclusive soit à des accidents, soit à des tentatives de suicide.

La détermination de la proportion de carboxy-hémoglobine définit le coefficient d'empoisonnement de Balthazard et Nicloux. La gravité de l'intoxication est proportionnelle au taux de la carboxy-hémoglobine (HbCO).

de 0 à 10 % : pas de symptômes

de 10 à 30 % : dyspnée d'effort, céphalées et vertiges

de 30 à 40 % : adynamie, nausées

de 40 à 50 % : syncope possible

de 50 à 60 % : respiration type Cheyne-Stokes, convulsions

de 60 à 70 % : coma, bradycardie, troubles respiratoires, et mort si l'intoxication se prolonge

de 70 à 80 % : mort rapide

au-dessus de 80 % : mort immédiate.

Certains auteurs admettent que l'oxyde de carbone aurait une histotoxicité en bloquant certaines chaînes d'oxydo-réduction (action sur la cytochrome oxydase de Werburg) et qu'il pourrait également se fixer sur la myoglobine ce qui expliquerait peut être certains troubles électrocardiographiques fréquemment rencontrés au cours de ces intoxications.

Le diagnostic toxicologique est effectué grâce à l'examen spectroscopique qui permet de déterminer le coefficient d'empoisonnement de Balthazard et Nicloux : le sang convenable dilué auparavant, est examiné au spectroscope. Normalement l'oxyhémoglobine comporte deux bandes d'absorption voisines de la bande du sodium dont la bande est à 5770 Å.

Si le sang examiné contient de la carboxy-hémoglobine, on retrouve deux bandes d'absorption comme avec l'oxyhémoglobine, voisines de la bande du sodium mais légèrement déplacées vers la droite. L'adjonction d'un réducteur (hydrogène sulfureux, hydrosulfite de soude) ne fait pas apparaître la bande unique ou bande de Stokes. La spectrométrie donne des chiffres plus précis : la mesure de la longueur d'onde du maximum d'intensité de la bande de gauche est suffisamment précise pour indiquer le pourcentage exact de carboxyhémoglobine, déterminant ainsi le coefficient d'empoisonnement de Balthazard et Nicloux.

D'autres techniques de dosage ont été proposées.

Les oxycarbonémies modérées (15 à 50 ml) sont dosées par la technique de Le Moan (réduction directe du Palladium et dosage du Palladium réduit).

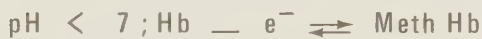
2) Méthémoglobine ou ferrihémoglobine ou hémiglobine

Le pigment est inapte pour assurer le transport de l'oxygène. Le fer qui se trouve à l'état ferreux dans l'hémoglobine normale se présente ici à l'état ferrique :



Du point de vue électronique, le fer ferrique a 5 électrons célibataires dans ses cases et il n'y a plus d'appariement.

Dans la méthémoglobine acide, les 5 électrons restent célibataires



Dans la méthémoglobine alcaline, 2 électrons s'apparient en laissant une case libre on a :



Ce sont ces différences dans le nombre d'électrons célibataires qui expliquent les différents spectres de ces composés.

Physiologiquement, une certaine quantité de méthémoglobine est toujours formée. Mais des systèmes réducteurs puissants maintiennent la méthémoglobinémie à moins de 1 p 100 de l'Hb totale

Les méthémoglobines peuvent résulter :

- 1^o d'une intoxication par des substances chimiques : elles sont acquises ou accidentelles.
- 2^o d'un déficit génétique des systèmes réducteurs : elles sont curables.
- 3^o d'une anomalie de structure dont nous envisagerons plus loin l'étude avec celle des hémoglobines M.

II - Les anomalies structurales et les hémoglobines particulières

Quelques généralités :

Les acquisitions récentes sur la structure des hémoglobines ont permis de distinguer deux grands groupes d'anomalies de la globine : celles qui intéressent la synthèse d'hémoglobines normales et celles qui comportent la synthèse d'hémoglobines pathologiques. Dans les premières, le trouble est purement quantitatif, c'est un trouble de régulation de la biosynthèse de l'hémoglobine, auquel on réserve le nom de thalassémies ou d'hémoglobinoses ; dans les secondes, le trouble est d'abord qualitatif, accessoirement quantitatif : on parle ici d'hémoglobinopathies. Dans les deux groupes l'expression clinique de la tare est variable, certaines anomalies de structure ou de répartition étant découvertes chez des sujets apparemment normaux. La démarcation entre les troubles qualitatifs et les troubles quantitatifs de l'hémoglobine n'est pas toujours aussi tranchée.

Les anomalies peuvent porter sur la chaîne α , sur la chaîne β ou exceptionnellement les deux. Cependant, les anomalies les plus fréquentes sont situées sur la chaîne β . Il est vraisemblable que les lésions des chaînes α qui sont comme nous l'avons étudié plus haut, communes à toutes les hémoglobines normales et génétiquement rattachées au même cistron α , sont plus léthales dès le stade fœtal.

Si le nombre des anomalies de l'hémoglobinosynthèse portant sur la répartition des différentes chaînes est relativement limité, celui des hémoglobinopathies ou anomalies de la structure des chaînes étant pratiquement toujours punctuelles c'est à dire n'affectant qu'un seul acide aminé,

pourrait être théoriquement indéfini ; en effet, il suffit d'un seul acide aminé différent sur une seule chaîne pour que l'hémoglobine change de propriétés. Il s'agit de mutation par substitution soit par transition, soit par transversion. Signalons, dès à présent une observation de P.S. GERARD et C.E. RATH (118) complétée par des études biochimiques poussées récentes qui montre l'existence de deux points de mutations sur la chaîne β de l'HbC GEORGETOWN. La même constatation a été faite dans l'hémoglobine C. HARLEM. Il est remarquable que des substitutions portant sur les mêmes acides aminés mais en des positions différentes des chaînes donnent naissance à des hémoglobines distinctes. Par exemple, dans l'HbC, un acide glutamique en position 6 sur la chaîne β est remplacé par une Lysine ; le même changement en position 26 sur la même chaîne donne naissance à l'HbE, dont les propriétés sont très différentes. Cela s'explique par les modifications de la structure spatiale de la molécule : pour l'HbE cette modification est proche de la surface, pour l'HbC elle est en profondeur.

Les lettres de l'alphabet ne suffisent plus à la dénomination des hémoglobinopathies auxquelles on donne le plus souvent le nom de villes où elles sont découvertes (Cf Tableau II à la fin de ce paragraphe II).

On peut classer les hémoglobinopathies d'après la nature des chaînes anormales. Cependant, seules les anomalies des chaînes α et β sont fréquentes et à l'origine des troubles importants.

Sur le plan biochimique pur, ces différentes anomalies peuvent être détectées par trois techniques différentes ; elles peuvent en effet :

- a) soit modifier la charge nette de la molécule en lui donnant un caractère plus électro-négatif ou plus électro-positif. Dans ce cas elles sont facilement décelables par des techniques électrophorétiques et, de plus, l'acide aminé anormal est bien caractérisé par des techniques électrochromatographiques.
- b) soit modifier la structure tertiaire de la molécule, c'est à dire en fait la stabilité de la molécule. Ces molécules « instables » peuvent être facilement précipitées par incubation in vivo à 60°C. Le test de solubilité de DACIE permet un dépistage commode. Très souvent, l'électrophorèse fournit des images avec traînées difficiles à interpréter. Les « finger prints » sont en général normaux.
- c) soit modifier la structure des centres basiques. Dans les méthémoglobinémies par anomalie structurale liée à un déficit enzymatique congénital ou HbM, il y a un trouble des possibilités de fixation de l'oxygène et de l'effet Bohr. Une étude spectrale précise la présence de méthémoglobine : spectre entre 400 et 650 m μ (il y a d'ailleurs plusieurs types de spectres suivant la nature de l'anomalie), tandis que l'étude électrophorétique comparative avant et après action du fericyanure à pH alcalin suivie d'une comparaison avec l'HbA est particulièrement importante chez les sujets hétérozygotes.

La plupart des hémoglobines anormales contiennent deux chaînes pathologiques identiques et deux chaînes normales, à l'exception de l'Hb Zürich qui ne comporte qu'une seule chaîne mutante.

A - Les hémoglobinopathies

Les hémoglobinopathies sont des anomalies intéressant la synthèse d'hémoglobines pathologiques, troubles essentiellement qualitatifs. Toutes ces hémoglobinopathies ne sont pas des maladies graves au sens strict, cependant, presque toutes entraînent des modifications hématologiques, avec ou sans retentissement clinique, dont il est nécessaire d'apprécier le degré afin de connaître la sévérité de la maladie. Seules les anomalies des chaînes α et β sont fréquentes et à l'origine de troubles importants. Le tableau III en fin de chapitre, représente la liste des mutations entraînant une distorsion de la molécule d'Hb.

1) Les hémoglobines à chaîne Bêta anormale

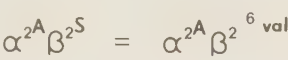
Ce sont les plus fréquentes et les mieux connues, mais d'autres seront à découvrir. La substitution d'un acide aminé sur une chaîne β entraîne la formation d'une hémoglobine adulte anormale. Les hémoglobines A2 et F du sujet sont normales. A l'état hétérozygote, la tare retentit peu sur l'état du porteur, car il reste capable cependant de synthétiser une portion variable d'HbA normale. A l'état homozygote, le porteur de la tare ne synthétise pas d'hémoglobine A. Les hémoglobinopathies les plus fréquentes de ce groupe sont la drépanocytose, ou HbS, l'HbC, l'HbE, l'Hb Zürich, l'HbD.

a) la drépanocytose ou HbS

Maladie dont la description clinique est connue et sur laquelle nous reviendrons longuement dans la partie clinique de notre étude, apanage non exclusif de la race noire elle se rencontre également chez les veddides (mélano dermes non négroïdes), et dans les pays du pourtour méditerranéen. La transmission de la tare se fait selon le mode autosomique dominant, le gène étant d'expressivité variable.

A l'examen électrophorétique, l'HbS est plus lente que l'HbA (à pH 8,6). Le porteur hétérozygote AS possède de l'HbS à un taux variable, le restant étant de l'hémoglobine normale. L'homozygote SS ne synthétise pas d'HbA ; il a un taux d'HbS supérieur à 80 %, le reste étant de l'HbA2 seule ou associée à l'HbF en l'absence de toute tare thalassémique. Cette HbF est décelée soit par électrophorèse en gelose à pH6, soit par l'épreuve de dénaturation alcaline.

Sur le plan biochimique, il s'agit d'une anomalie de la chaîne β ; la tare est constituée par le remplacement en position 6 d'un acide glutamique par un résidu de valine. La formule schématique s'écrit donc :



ANOMALIE MOLÉCULAIRE							
CAT	GTG	AAT	TGT	GGG	CTT	CTT	ADN ^A
GUA	CAC	UUA	ACA	CCC	GAA	GAA	ARN _m ^A
Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	A
1	2	3	4	5	6	7	
CAT	GTG	AAT	TGT	GGG	CTT	CTT	ADN ^S
GUA	CAC	UUA	ACA	CCC	GUA	GAA	ARN _m ^S
Val	His	Leu	Thr	Pro	Val	Glu	S

Fig. 4 - HÉMOGLOBINE S :

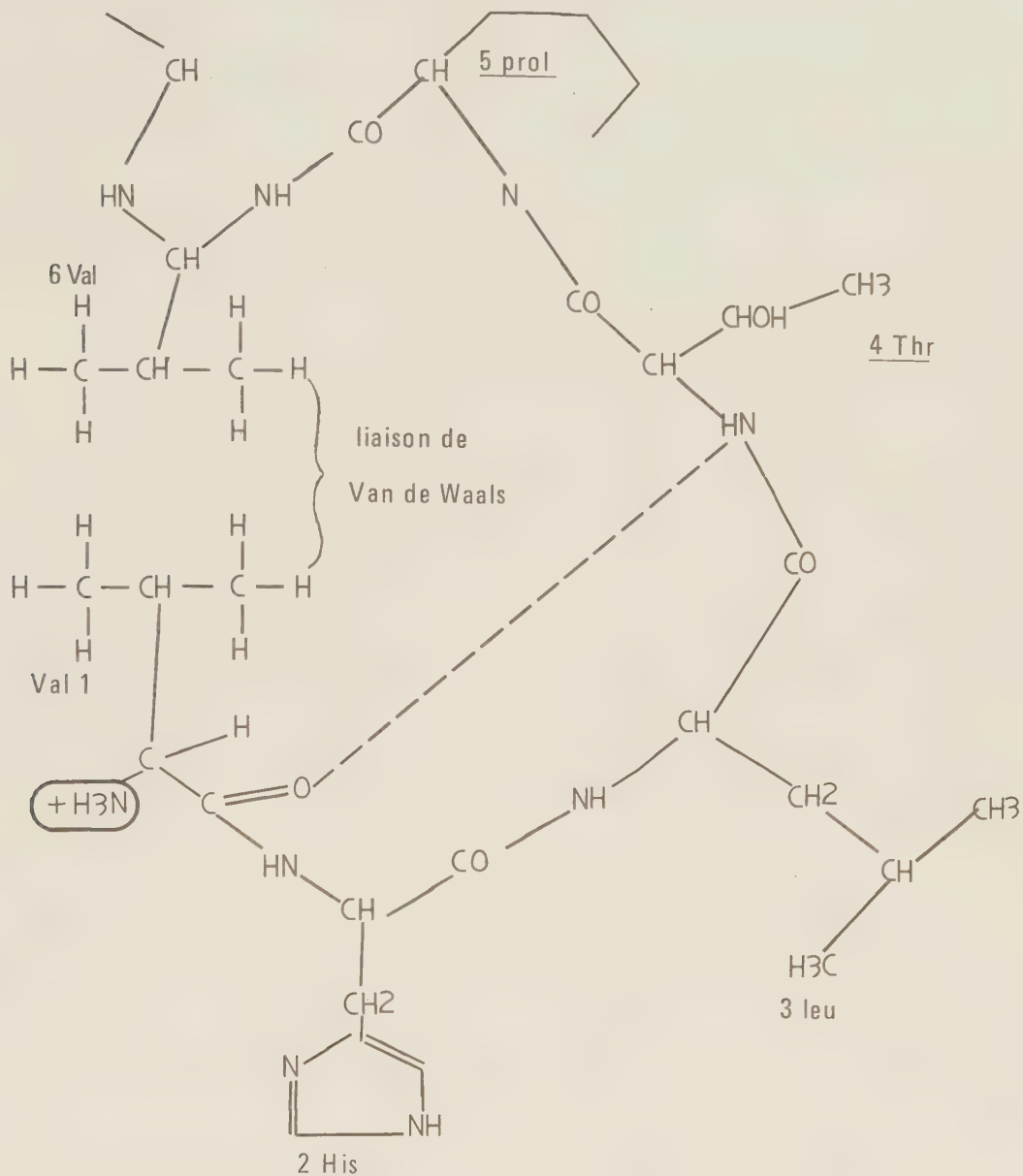
Mutation portant sur la chaîne β :
6 Glu → Val

Avec cette substitution il y a perte de deux charges négatives portées par COOH de l'acide glutamique : il en résulte un ralentissement en électrophorèse. Cette substitution est due à une modification de la structure du mARN (triplet GAG remplacé par GUG ou GAA remplacé par GUA). Sur l'ADN du gène, la mutation correspond à un changement du triplet CTC → CAC ou CTT → CAT : il pourrait s'agir en définitive d'une transversion T → A (ou A → T).

Le changement GLU → VAL explique non seulement les modifications de

mobilités électrophorétiques, mais aussi l'instabilité de la molécule à l'état réduit. MURAYAMA (206) propose en effet une liaison intramoléculaire (liaison de VAN der WAALS) entre les deux chaînes latérales des résidus val 1 et val 6 qui modifie la forme de la molécule.

FORMULE D : - Structure cyclique de l'extrémité N terminale de la chaîne β de l'HbS (selon MURAYAMA)



+ H₃N = Extrémité terminale de la valine en position 1 =
liaison hydrogène

La formule D qui donne la formule développée des liaisons peptidiques du peptide linéaire (1) de la chaîne β montre que les groupements hydrophobes des valines 1 et 6 peuvent entrer en contact par des liaisons de Van der Waals, mais aussi que l'azote de la thréomine 4 et le carboxyl de la valine 1 sont alors suffisamment rapprochés pour que s'établisse une liaison hydrogène. La structure cyclique ainsi formée en bout de chaîne pourrait favoriser la réunion avec d'autres molécules de globine et expliquer la constitution des agrégats observés dans les hématies falciformes. En effet, la capacité de liaison de l'HbS avec l'oxygène est diminuée, or nous savons que la forme réduite est insoluble, elle se gélifie et se cristallise en une masse semi-solide, ce qui provoque ce phénomène caractéristique de falciformation. Les études rhéologiques ont montré que la viscosité du sang augmentait lors de

cette falciformation ce qui favorise les thromboses, dont on sait la fréquence dans la drépanocytose.

b) l'hémoglobine C

Tare très répandue dans les régions intérieures de l'Afrique occidentale (Haute-Volta, Ghana, Nigeria) et chez les Noirs d'Amérique et d'ailleurs ; on la trouve également à l'état sporadique dans la race blanche.

L'hétérozygote (AC) se présente habituellement comme un porteur sain avec 28 à 44 % d'HbC.

L'homozygote (CC) possède près de 100 % d'HbC, avec parfois un peu d'HbF. Moins grave que la drépanocytose, l'HbC homozygote n'est pas incompatible avec la vie : les premiers symptômes cliniques sont des douleurs osseuses ou abdominales (moins fréquentes que dans la drépanocytose). Il existe presque toujours une splénomégalie peu importante, vaguement douloureuse.

L'anomalie, sur le plan biochimique, est constituée par le remplacement en position 6 d'un acide glutamique par une lysine. La formule est donc : $\alpha^2 \beta^2 6\text{Lys}$

Les autres caractéristiques biochimiques sont les suivantes :

- perte de deux charges négatives COO^-
- gain de deux charges positives NH_3^+
- mutation sur l'ARN : $\text{GAA} \rightarrow \text{AAA}$ (ou $\text{GAG} \rightarrow \text{AAG}$)

Ces modifications expliquent le ralentissement électrophorétique de l'HbC à pH alcalin par rapport à l'HbA et HbS. Sur le plan hématologique 40 à 90 % des hématies sont en cible, la durée de vie des hématies raccourcie ; il y a une érythroblastose médullaire. Le tableau est donc celui d'une amémie hémolytique mais peu intense, avec parfois une symptomatologie générale rappelant celle de la drépanocytose. Les sujets porteurs d'HbC homozygote ont une durée de vie normale.

L'association des tares hémoglobiniques S et C est relativement fréquente chez les Noirs de l'Afrique Noire occidentale. Elle comporte deux types de mutations portant sur le 6e acide aminé des chaînes β . La maladie est de gravité variable, parfois asymptomatique, parfois sévère, en général modérée. A l'électrophorèse, les hémoglobines S et C sont en quantité équivalente (30 à 40 %), le pourcentage d'HbF est parfois un peu élevé, il n'y a pas d'HbA.

c) l'HbD Punjab ($\alpha^2 \beta^2 121 \text{Glu} \rightarrow \text{NH}_2$)

sévit parmi les populations de l'Inde méridionale et du Moyen-Orient. On sait relativement peu de choses de cette hémoglobinopathie. Ses manifestations cliniques et hématologiques n'ont pas donné lieu à beaucoup de travaux. Dans sa forme homozygote, comme dans sa traduction hétérozygote, elle semble asymptomatique. L'intrication d'HbD avec l'HbS fait apparaître une anémie drépanocytaire qui est généralement confondue avec la drépanocytose majeure, si l'on ne prend pas la précaution de différencier les deux hémoglobines.

d) l'hémoglobine E

Décrite en Thaïlande, elle se rencontre surtout chez le sujet de race jaune, au Cambodge, en Indonésie et en Calédonie. Dans les populations Khmer et Thaï, la fréquence atteint 40 % dans certains groupes. On en rencontre également quelques cas au Moyen Orient, notamment chez les Eti-Turcs. L'hétérozygote (AE) ne présente pas de symptômes clinique, ni d'anomalie hématologique. L'homozygote (EE) est anémique, présente parfois sur le plan clinique asthénie, arthralgies, subictère et parfois splénomégalie. Sur le plan hématologique, il y a présence de cellules en cibles 25 à 70 %, augmentation de la résistance globulaire. L'anomalie est constituée par le remplacement en 26 de la chaîne β d'un acide glutamique par une lysine, la formule est donc :



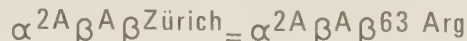
Elle migre à pH 8,6 avec l'HbA2 et on ne peut la distinguer qu'à pH 6,5.

Chez l'homozygote on trouve 94 à 98 % d'HbE ; le taux d'HbF peut atteindre 6 % ; il n'y a pas d'HbA.

e) l'hémoglobine Zürich

Décrite pour la première fois par HITZIG dans une famille Suisse, cette tare est autosomique dominante; seul l'état hétérozygote est connu. La symptomatologie clinique se manifeste par des crises hémolytiques au cours de l'ingestion de sulfamides, ou d'antipaludéens comme la primaquine ; d'où le diagnostic avec le déficit en G-6-P-D. Chez ces malades on note de plus une tendance marquée des hémolysats à former in vitro, de la méthémoglobine.

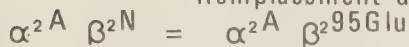
L'anomalie porte sur une seule des deux chaînes β^1 où en position 63 une molécule d'arginine remplace une histidine distale ; sa formule est la suivante :



A l'électrophorèse 1/4 environ de l'Hb des sujets porteurs de cette tare migre à pH 8,6 entre A et S. Il n'y a pas d'inversion de charge ; cependant l'arginine fragilise le centre basique, d'où tendance à la méthémoglobinisation (voir aussi HbM).

f) l'hémoglobine N

Remplacement de la lysine en position 95 par un acide glutamique ; elle s'écrit :



Ses caractères biochimiques sont les suivants :

- perte de deux charges positives NH_3^+
- gain de deux charges négatives COO^-
- il s'agit d'une transition $\text{T} \rightarrow \text{C}$
- l'hémoglobine N est plus rapide que l'HbA

g) une anomalie intéressante de la chaîne β a été décrite par JONES et Coll. (160) en 1966 et dans laquelle l'anomalie est une délétion punctiforme qui porte sur le résidu de valine en position 23 dans la chaîne β : c'est l'hémoglobine FREIBOURG dont la formule est $\alpha^2\beta^A\beta^{23\text{Val}} - \text{O}$

L'anomalie s'explique par la délétion d'un triplet nucléotidique qui résulte vraisemblablement d'un crossing-over inégal entre deux sites des chaînes β normales durant la méiose chez un des enfants des parents malades. Les mêmes considérations peuvent être faites à propos de l'hémoglobine C Harlem avec double substitution de la chaîne β .

h) l'HbO Arabe ($\alpha^2\beta^{121\text{Glu-Lys}}$) peut être confondue avec l'HbC. Pour Lehmann la plupart des cas d'HbC rencontrés en Afrique du Nord et au Moyen-Orient seraient en réalité dûs à la présence d'HbO Arabe

2) Les hémoglobines à chaîne Alpha anormale

Elles sont moins nombreuses que celles des chaînes β . Dans ce groupe, les anomalies existent aussi sur l'hémoglobine A2 et sur l'hémoglobine F qui contiennent des chaînes α .

Par convention, on leur donne la même lettre affectée du chiffre 2.

Ces hémoglobinopathies sont de peu d'importance en clinique, car elles sont rares et ne donnent habituellement pas lieu à des troubles importantes même chez un sujet homozygote.

a) l'hémoglobine I

Elle a été décrite chez les noirs bien portants et également chez un Italien dans le cas particulier de l'hémoglobine I Interlaken. L'anomalie pour Murayama porte sur le 16e acide aminé, qui est un acide glutamique au lieu d'une lysine (en 15 pour I Interlaken). La formule est $\alpha^{2I}\beta^A = \alpha^{216\text{Glu}}\beta^A$: il y a perte de deux charges positives NH_3^+ et gain de deux charges négatives COO^- . Il existe une forme mineure $I_2 = \alpha^{216}\beta^A$ et la

forme alcalino-résistante $\alpha^{21}\gamma^{2F}$ (Ranney). En cas d'hémoglobinopathie I (à l'état hétérozygote), le sang du sujet contient :

- à la naissance : HbA, HbF, HbI, HbF anormale en α ;
- à l'âge adulte : HbA, HbA2, HbI, HbA2 anormale en α .

b) les autres hémoglobines à chaîne Alpha anormale

1^o l'hémoglobine NORFOLK : ne donne pas lieu à des signes pathologiques.

Le 57^e acide aminé est un acide aspartique au lieu d'un glycolle : la formule s'écrit $\alpha^{257Asp}\beta^2A$;

La substitution porte sur le centre basique I de la chaîne α . Malgré la présence du caractère électronégatif supplémentaire de l'acide aspartique on n'observe pas de méthémoglobine car cet acide aspartique est en position défavorable pour influencer la liaison hème-globine. Il existe une forme mineure $\alpha^{2Norfolk}\beta^2A2C$. BAGLIONI (16).

2^o l'hémoglobine SHIMONOSEKI : décrite chez plus de 3000 Japonais, il s'agit d'une tare sans traduction clinique. Une arginine remplace une glutamine en position 54 : la formule est $\alpha^{254Arg}\beta^2A$. Elle est un peu plus rapide que l'HbS à pH 8,6.

3^o l'hémoglobine K : décrite en Algérie chez les Kabyles par CABANNES (51) sans retentissement clinique, elle correspond à une anomalie des chaînes alpha.

3) Association d'anomalies des chaînes Alpha et Bêta

Les gènes α et β n'étant pas allèles, il est possible de trouver des hémoglobines différentes chez un individu hétérozygote pour les deux tares ; on pourra trouver dans son sang quatre types d'hémoglobine ; une normale A, deux anormales portant soit la mutation alpha, soit la mutation bêta, enfin un hybride formé par la réunion des deux sortes de chaînes mutantes c'est une hybridation «in vivo».

Dans l'exemple de l'observation de J. ATWATER et Coll. (14) interprétée par BAGLIONI (16) d'un double hétérozygote pour les tares C et G $\alpha^{Honolulu}$; il y aurait théoriquement dans le sang de cet individu :

A : $\alpha^{2A}\beta^2A$

C : $\alpha^{2A}\beta^{26Lys}$

G $\alpha^{Honolulu}$: $\alpha^{227Glu-NH2}\beta^2A$

Hybride : $\alpha^{227Glu-NH2}\beta^{26Lys}$

4) Les hémoglobines à chaîne γ anormale

Pour des raisons évidentes, on ne peut les découvrir que chez les nouveaux-nés à titre transitoire. Elles disparaissent dans les premiers mois et les parents, même porteurs éventuels du gène, ne présentent aucune anomalie hémoglobinique décelable.

On connaît une variante : HbT Texas de MG. SCHNEIDER et R.T. JONES (267) qui a été trouvée dans le sang du cordon de quelques Noirs (voir aussi HbF Galveston : tableau II récapitulatif des hémoglobines pathologiques).

Il s'agit d'une substitution par un résidu de lysine d'un résidu acide glutamique soit en position 5, soit en position 6 (il est difficile d'en préciser la position définitive).

HbF : Gly - His - Phe - Thr - Glu - Glu - Asp - Lys
1 2 3 4 5 6 7 8

HbF Texas : Glu - His - Phe - Tyr - (Glu - Lys) - Asp - Lys
1 2 3 4 5 6

5) Les hémoglobines à chaîne Delta anormale

L'électrophorèse a permis d'identifier plusieurs variétés de l'HbA₂. Si l'on ne tient pas compte des anomalies qui sont dues à des modifications structurales de la chaîne.

On peut décrire :

a) l'HbA₂ ou HbB₂ : 1 % des Noirs américains

L'anomalie est provoquée par le remplacement d'une molécule d'arginine par une molécule de glycocolle ($\alpha^2 \delta^2$ 16 Arg).

b) l'HbA₂ FLATBUSH (HbA₂ FLATBUSH)

L'anomalie consiste en une substitution ALA $\rightarrow$ GLU. Elle est plus rapide que l'HbA.

c) l'HbA SPHAKIA : découverte par R.T. JONES, B. BRIMBALL, E.R. HUEHNS et N.A. BARNICOL (159)

L'anomalie est une substitution ARG $\rightarrow$ HIS.

d) l'hémoglobine LEPORE : La plus caractéristique des anomalies de la chaîne delta. Elle porte le nom de famille chez qui elle a été découverte. Presque toujours associée au gène β thalassémique, elle est faite de chaînes α anormales et de chaînes originales δ et β . Dans ce cas, il existe certainement un crossing-over entre les chaînes δ et β . Le produit de fusion des gènes comporte l'extrémité N-terminale de la chaîne δ et l'extrémité C-terminale de la chaîne β d'après BAGLIONI (16). Les sujets hétérozygotes ont 10 à 15 % d'hémoglobine LEPORE, un taux d'HbA₂ normal ou abaissé et un peu d'hémoglobine F.

- Les sujets homozygotes ont uniquement de l'Hb LEPORE et de l'HbF.

Mais le point de réunion entre les chaînes δ et β peut varier suivant les cas d'hémoglobines LEPORE qui ont été découverts.

D. LABIE, W.A. SCHROEDER et T.H.J. HUISMAN (169) ont bien étudié les cas d'Hb LEPORE (Washington), qui sont identiques aux Hb LEPORE (augusta) : la chaîne delta se trouve dans la séquence 1 $\rightarrow$ 87 et la chaîne bêta dans la séquence 116 $\rightarrow$ 146. La structure de la zone 88-115 est identique dans les deux chaînes, et c'est dans cette région que se situe le crossing-over. Mais la place exacte, du fait de la similitude de séquence, ne peut être déterminée. D'ailleurs, ces crossing-over ne peuvent se produire que dans les régions où les cistrons d'ADN ont des structures identiques comme l'indique la figure 5 :

N^{OS} des istes

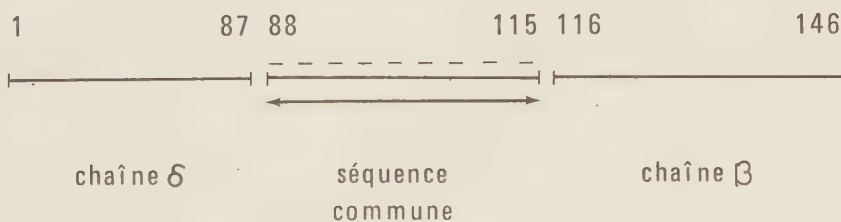


Fig. 5 : - Hb LEPORE (Washington) (D'après LABIE et Coll.)

Dans l'hémoglobine LEPORE (Hollandia) le segment provenant de la chaîne δ est plus court que dans l'hémoglobine LEPORE (Washington) : on peut écrire $\alpha^{22} \beta$ LEPORE (Hollandia).

Théoriquement étant donné la grande ressemblance de structure entre les chaînes β et δ on peut prétendre découvrir d'autres types de crossing-over.

6) Les tares hémoglobiniques associées

En dehors des associations S-C que nous avons étudiées avec les Hb à chaînes β anormales, le problème particulier des thalassémies avec leur association à certaines hémoglobinopathies

et que nous étudions au chapitre des hémoglobinoses, nous rappellerons ici quelques notions biochimiques essentielles : la compréhension des anomalies hématologiques présentées par des sujets porteurs de plusieurs tares nécessite en effet la présentation d'un schéma général sur les influences réciproques qu'elles exercent les unes sur les autres :

Les tares interactives et non interactives

La possession à l'état hétérozygote de deux tares différentes compatibles chacune séparément, avec des troubles minimes, peut donner naissance à des troubles graves, lorsqu'elles sont interactives, l'exemple le plus frappant étant la thalasso-drépanocytose que nous étudions plus loin.

La maladie QH (LIE INJO) correspond à une anomalie de structure des chaînes alpha associée à un déficit de synthèse de ces mêmes chaînes, d'où l'association avec l'HbH (tétramère β^4). Le tableau clinique réalisé comporte une anémie hémolytique chronique. Les hématies seraient de type macrocytaire. L'ablation de la rate, parfois hypertrophiée, fait apparaître des inclusions intraérythrocytaires d'HbH.

B - Les anomalies structurales hémoglobiniques particulières

1) Les hémoglobines instables :

Le terme d'hémoglobines instables est habituellement employé pour désigner les hémoglobines porteuses d'une mutation structurale intéressant un acide aminé voisin de la cavité de l'hème. Il s'agit d'un ensemble unique dans les connaissances actuelles de mutations différentes, dont la seule conséquence commune est l'instabilité de la molécule elle-même. Cette instabilité permet d'expliquer tous les signes observés in vivo : une anémie hémolytique corpusculaire récidivante ; in vitro : une thermolabilité accrue.

Pour mieux comprendre ces anomalies structurales particulières de l'hémoglobine, il faut se reporter à la figure 2 représentant la structure tertiaire de l'Hb et à la figure 6 représentant la structure tétramérique de l'hémoglobine.

La structure quaternaire se définit par l'association de quatre chaînes semblables deux à deux, deux chaînes α et deux chaînes β , et caractérise ainsi des surfaces de contact entre les subunités : le contact $\alpha^1\beta^2$ plus lâche, correspondant à l'axe de rotation des dimères l'un sur l'autre pendant le processus d'oxygénation. Une cavité interne se trouve délimitée entre les subunités, presque virtuelle quand la molécule est sous forme oxygénée, plus large quand elle est sous forme désoxygénée et que s'y fixe le 2,3 diphosphoglycérate (fig. 6). De cette connaissance théorique, M.F. PERUTZ et H. LEHMANN ont pu déduire les différentes modifications de l'hémoglobine susceptible d'entraîner une instabilité. Sur le plan clinique, les faits observés traduisent l'instabilité in vivo de l'hémoglobine. L'histoire clinique est celle d'une anémie congénitale, de gravité très variable accompagnée ou non de pâleur et d'ictère. On retrouve le plus souvent la notion d'une évolution par poussées à l'occasion d'épisodes infectieux ou sous l'action de médicaments. La splénomégalie est fréquente. L'émission transitoire d'urines noires a été décrite de façon inconstante au cours des poussées anémiques. Dans les cas familiaux la transmission est dominante. Seules les formes hétérozygotes ont été décrites. Les formes homozygotes sont vraisemblablement léthales.

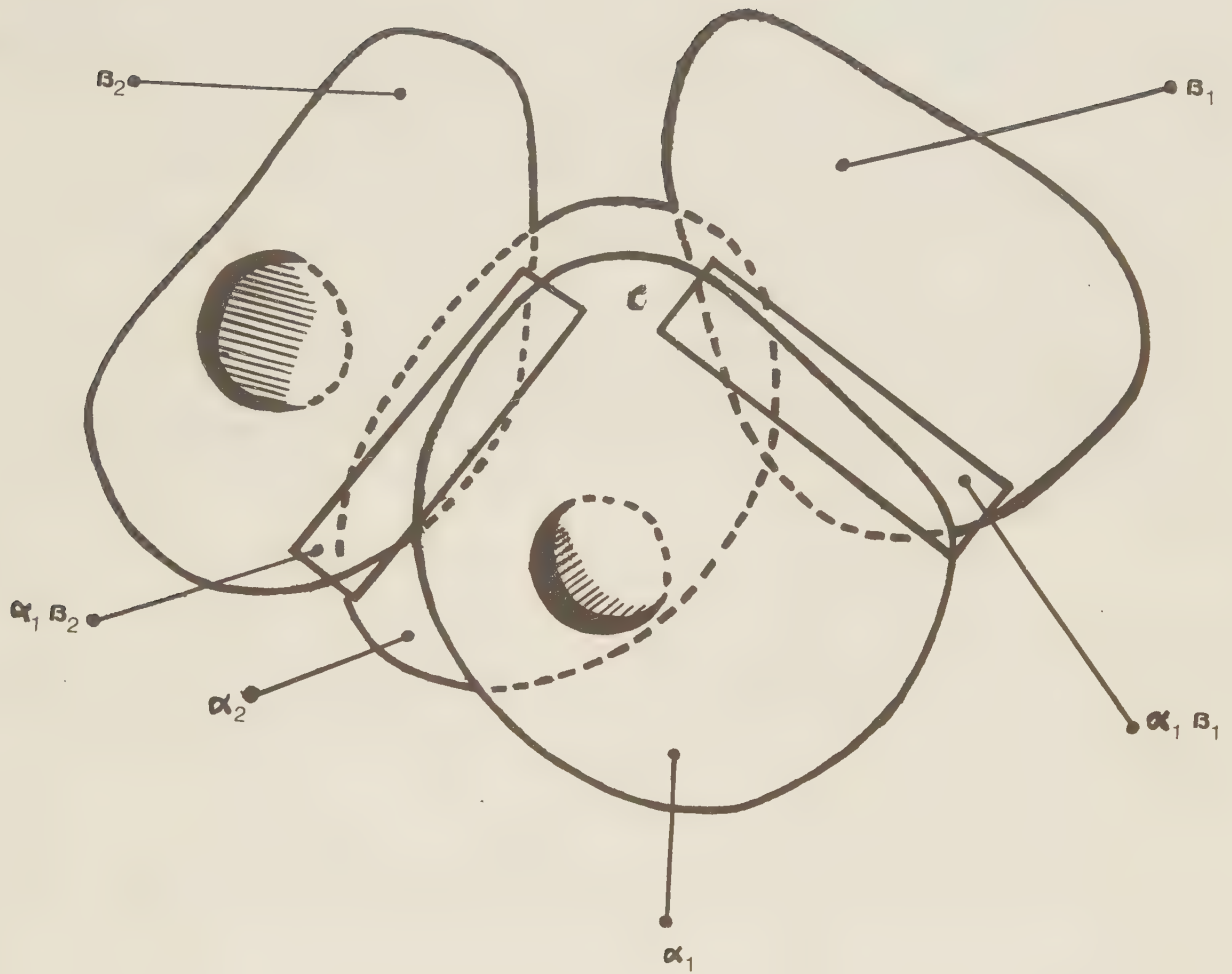


Figure 6 : Représentation schématique de la structure tétramérique de l'hémoglobine.:

Chaque subunité est en contact avec les deux subunités différentes : Ici la chaîne α^1 avec la chaîne β^1 par un contact serré et étendu, avec la chaîne β^2 par un contact plus mobile et moins étendu. Entre les quatre subunités une cavité centrale, lieu de fixation de 2,3 diphosphoglycérate. L'hème étant à la surface n'est visible ici que dans deux subunités sur quatre.

a) hémoglobine Cologne (Köln)

L'anomalie porte sur la chaîne β et comporte une substitution en position 98 d'une valine à la méthionine ; la formule s'écrit donc $HB\text{ Cologne} = \beta^{98}\text{val} \rightarrow \text{Met}$. Cette substitution relève d'une substitution au niveau du m. ARN de type $GUA \rightarrow AUA$ (ou $GUG \rightarrow AUG$) et au niveau de l'ADN du type $CAT \rightarrow TAT$. Il s'agit d'une transition $C \rightarrow T$. Cette substitution d'acides aminés a donc un effet très marqué sur la stabilité. Selon Watson la valine 98 est au voisinage de l'hème. Il y a d'ailleurs une continuité de contact entre les résidus 145 Tyrosyl, 98 valyl et 42 phénylalaniyl et le remplacement de la valine par la méthionine peut perturber la structure tertiaire.

Parmi les substitutions qui ne modifient pas la charge des hémoglobines mais qui influencent la stabilité des structures secondaire et tertiaire, on peut citer outre les cas de l'HB Cologne $\beta^{98}\text{VAL} \rightarrow \text{MET}$ et de l'Hb Sydney : $\beta^{67}\text{VAL} \rightarrow \text{ALA}$, dans lesquels, la perte d'un résidu valine ne permet plus de liaison de forces de Van der Waals à ce niveau :

b) l'Hb Genève : $\beta^{28}\text{LEU} \rightarrow \text{PRO}$; dans ce cas, le résidu de proline ne peut plus entrer dans la structure hélicoïdale de la position B de la chaîne β .

c) l'Hb Freiburg : Il y a délétion de la valine en position 23 de la chaîne β . Cette délétion modifie l'hélicité de la portion B de la chaîne β .

d) l'hémoglobine Hammersmith : $\beta^{42}\text{PHE} \rightarrow \text{SER}$; le résidu 42 PHE est invariable dans les chaînes β, γ, δ . Il est en position 43 dans la chaîne α . Il existe aussi dans les myoglobines. Il peut assurer une forte liaison de Van der Waals et jouer un rôle important dans la stabilité. Son remplacement par un acide aminé polaire (sérine) crée une forte instabilité qui engendre une anémie hémolytique très importante. Du point de vue génétique, il s'agit de la première transition impliquant la phénylalanine ($\text{PHE} = \text{UUV}$; $\text{SER} = \text{UCU}$: transition U-C)

2) Autres hémoglobines particulières

- Hb Kansas : $102\text{ASN} \rightarrow \text{THR}$

- Hb Porto-Alegre : $9\text{SER} \rightarrow \text{CYS}$: ce résidu de cysteine qui est situé en position externe dans la molécule du côté de l'extrémité N-terminale, peut former un pont disulfure inter-moléculaire qui amène la polymérisation de la molécule : la structure quaternaire de l'hémoglobine est modifiée.

3) Modifications de structure avec augmentation de l'affinité pour l'oxygène

Parmi les variants connus actuellement on peut citer : Tableau III.

TABLEAU III
Mutants de l'Hb humaine avec affinité pour l'oxygène modifiée.

Affinité O ₂	chaîne	Res n°	Substit.	Noms
Augmentée	α	92	Arg-Leu	Chesapeake
"	β	99	Asp-His	Yakima
"	β	99	Asp-Asn	Kempsey
"	β	143	His-Asp	Hiroshima
"	β	145	Tyr-His	Rainer
Diminuée	β	102	Asn-Thr	Kansas

Ici les mutations affectent la charnière $\alpha^1\beta^2$ dont l'intégrité de contact est perturbée et provoque une modification de l'hémoglobine pour l'oxygène.

- Hb Bart 's : γ^4 : c'est une anomalie des chaînes γ
 - HbH : β^4 : c'est une anomalie des chaînes β
- Nous envisageons l'étude de ces hémoglobines anormales dans le paragraphe des alpha-thalassémies.
- Hb Chesapeake : chaîne α : ARG $\rightarrow$ LEU en FG. 4, c'est à dire en position 92
 - Hb Yakima : chaîne β : ASP $\rightarrow$ HIS en G1, c'est à dire en position 94
 - Hb Kempsey : chaîne β : ASP $\rightarrow$ ASN en G1, c'est à dire en position 94

Pour l'Hb Yakima par exemple, le degré de saturation à 50 % est obtenu pour une pression partielle en oxygène de 12 mm Hg tandis que le même degré de saturation n'est atteint qu'à une PO2 de 26 mm Hg dans le cas d'une Hb normale. Cette augmentation de l'affinité pour l'oxygène gêne le transfert de ce gaz vers la myoglobine. Car les affinités entre l'Hb Yakima et myoglobine sont très voisines : il s'en-suit un phénomène compensateur qui est l'augmentation de la concentration en hémoglobine pour améliorer le transfert de l'oxygène aux tissus . On observe chez des sujets une érythro-cytose qui est donc familiale (dans le cas de l'Hb Chesapeake : transmission autosomale dominante). Pour rattacher les modifications des chaînes aux changements d'affinité pour l'oxygène, on peut invoquer :

- 1^o soit un changement dans les rapports normaux entre les hélices G et F et le groupe héminique
 - 2^o soit un effet de la chaîne latérale de l'acide aminé substitué au niveau de la région de contact entre les résidus non polaires des chaînes α et β .
- Dans l'Hb Kansas il y a une diminution de l'affinité pour l'oxygène par opposition aux hémoglobines que nous venons de citer.

4) Anomalies des centres basiques : variétés d'hémoglobine M

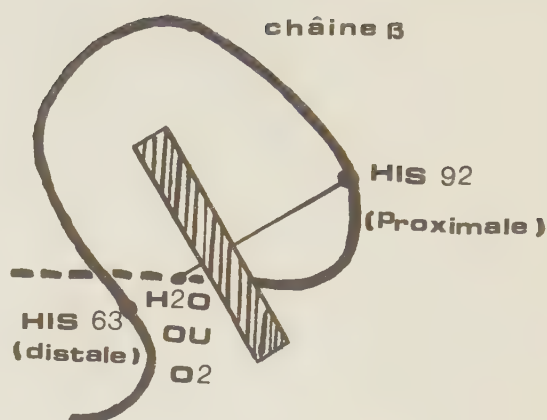
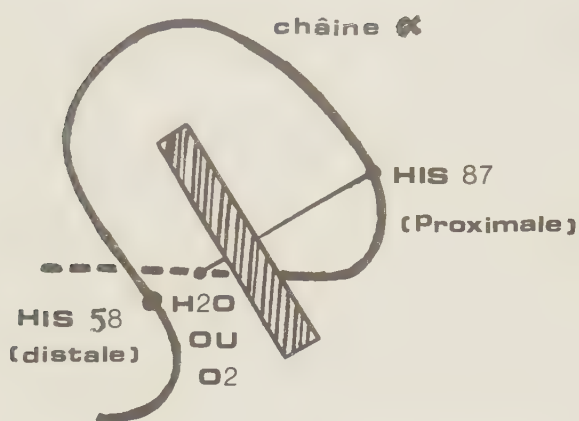
De nombreuses hémoglobines M ont été signalées dans la littérature ; ces mutations s'accompagnent d'une méthémoglobinémie. En fait un certain nombre de types peuvent être schéma-tisés à la suite des études structurales précises qui ont été faites : tableau IV.

TABLEAU IV
Principales Hémoglobines M

Chaîne	Res. n ^o	Substit.	Nom
α	58	Tyr-His	M. Boston
α	87	Tyr-His	M Iwate
β	63	Tyr-His	M Saskatoon
β	92	Tyr-His	M Hyde Park
β	67	Glu-Val	M Milwaukee

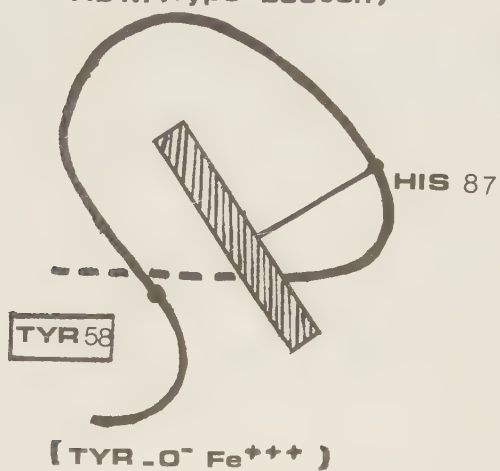
- a) HbM (type Boston) = α^2 M 58 Tyr β^2 A
- spectre maximum à 600 et 495 m μ ;
 - transformation lente en cyanméthémoglobine ;
 - spectre de la cyanméthémoglobine : anormal ;
 - HbM Boston électrophorétiquement plus rapide que Méthémoglobine A.
- Il s'agit d'une substitution : $\alpha^{2A}His \rightarrow \alpha^{2MB}TYR\ 58$
- On observe donc une modification de l'histidine distale sur la chaîne α .
- La liaison HIS 58 $\longleftrightarrow$ Fer est extrêmement labile et le fer reste à l'état Fe⁺⁺⁺.

a) NORMAUX

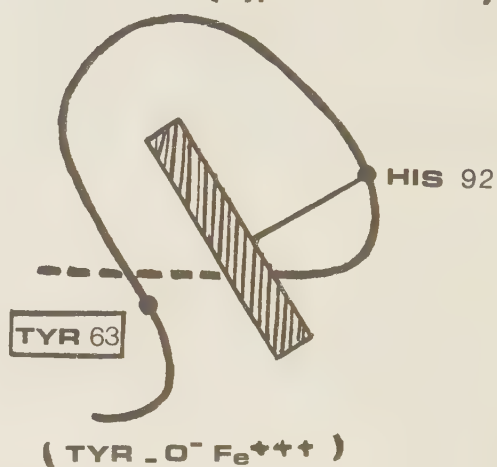


b) PATHOLOGIQUES Hb M

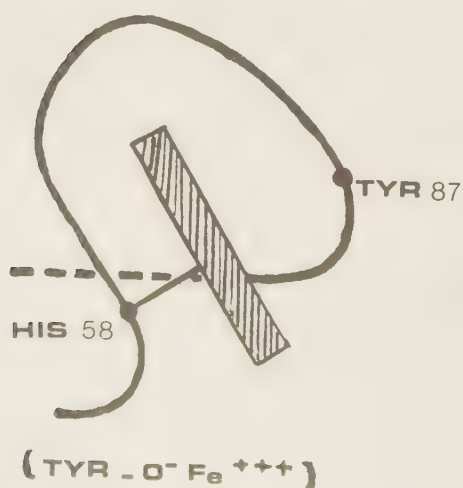
Hb M (type boston)



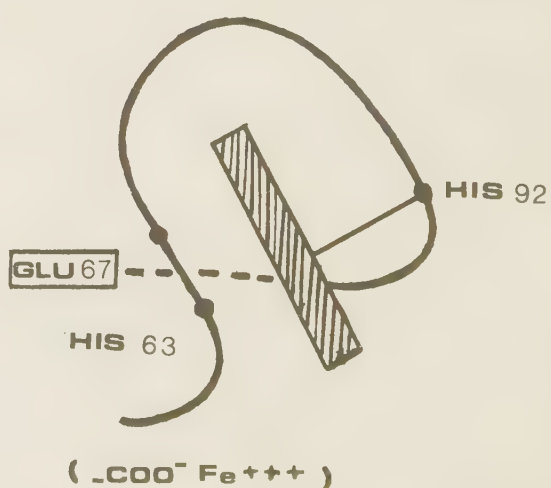
Hb M (type saskatoon)



Hb M (type iwate)



Hb M (type milwaukee I)



HEME

Figure 7 : Centres bases normaux et pathologiques

b) HbM (type Saskatoon) = $\alpha^2 \text{A} \beta^{2\text{M} 63 \text{Tyr}}$

- spectre maximum à 490 et 602 m μ (méthémoglobine acide) ;
- transformation rapide en cyanméthémoglobine ;
- spectre de la cyanméthémoglobine : normal ;
- vitesse électrophorétique identique à celle de HbM Boston

Il s'agit donc d'une substitution $\beta^{2\text{A} 63 \text{His}} \rightarrow \beta^{2\text{Ms} 63 \text{Tyr}}$ qui touche cette fois l'histidine distale de la chaîne β . Le mécanisme est comparable au précédent.

c) HbM (type Iwate) : (M Iwate = M Kankakee) = $\alpha^2 \text{M}^{87} \text{Tyr} \beta^2 \text{A}$

- spectre maximum à 490 et 610 m μ (méthémoglobine acide) ;
- pigment brun gris ;
- réaction rapide avec le cyanure ;
- spectre de la cyanméthémoglobine : anormal ;
- vitesse électrophorétique plus rapide que les autres HbM

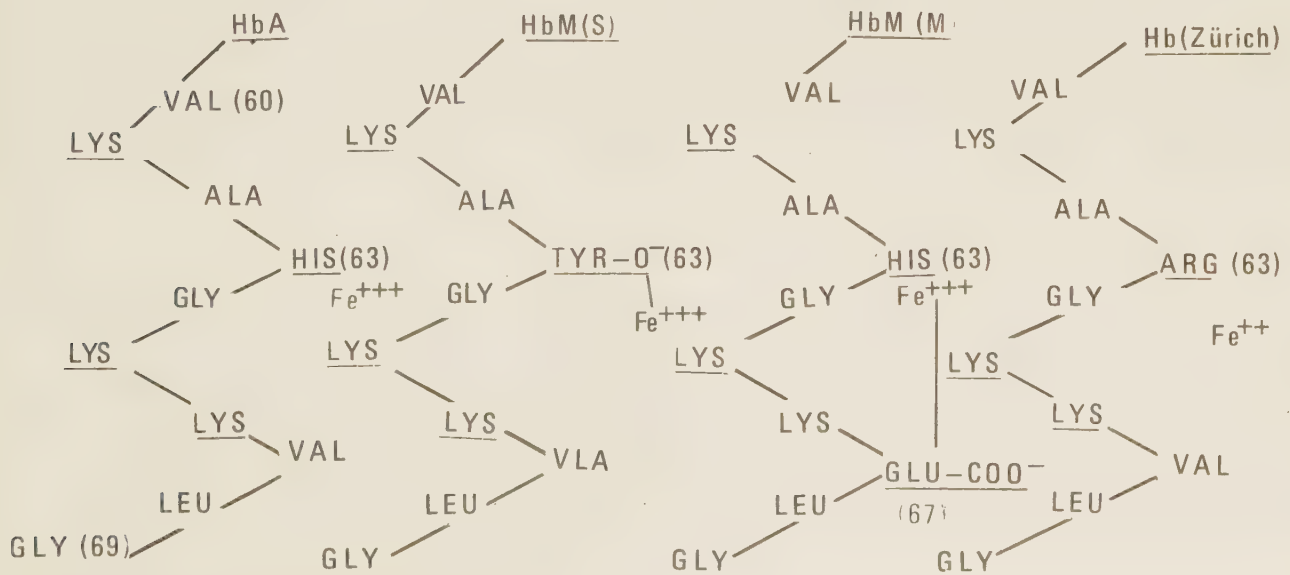
La substitution est le type $\alpha^{2\text{A} 87 \text{His}} \rightarrow \alpha^{2\text{M} 87 \text{Tyr}}$

Etant donné que la substitution porte sur l'histidine proximale, il y a un phénomène d'inversion, l'hème s'accrochant à l'histidine 58 distale : voir fig. 7.

Les propriétés fonctionnelles de l'HbM (Iwate) ont été bien étudiées. Les courbes de dissociation de l'oxygène de HbA et de HbM (Iwate) sont différentes. L'affinité pour l'oxygène de HbM (Iwate) est beaucoup plus faible : par exemple la pression d'oxygène nécessaire pour la demi-saturation de HbM (Iwate) est cinq fois plus grande que pour HbA. L'effet BOHR de HbM (Iwate) est très faible. Les sous-unités α sont plus résistantes à la dénaturation par le Benzoate de sodium que les chaînes α normales. Donc la substitution d'un seul acide aminé dans un type de chaîne affecte sérieusement non seulement les propriétés fonctionnelles des unités anormales, mais aussi celles des unités normales de la même molécule et vraisemblablement celles de la molécule entière.

d) HbM (type Milwaukee) : $\alpha^2 \text{A} \beta^{2\text{M} 67 \text{Glu}}$

- spectre maximum à 500 et 622 m μ (méthémoglobine acide)
- la substitution est de type $\beta \text{A}^{2 67 \text{Val}} \rightarrow \beta \text{M}^{2 67 \text{Glu}}$. Cette substitution n'intéresse pas l'histidine proximale, ni l'histidine distale. Mais la valine 67 est voisine dans l'espace de l'histidine distale 63 à cause de la disposition en hélice α des chaînes. La substitution qui introduit une charge acide supplémentaire a le même effet que dans le cas de l'hémoglobine M (fig. 8). On ne connaît pas la substitution de l'hémoglobine Milwaukee II. La lésion pourrait être située sur la chaîne β .



HbA hémoglobine adulte normale ; HbM (S) HbM (Saskatoon)
 HbM (M) HbM (Milwaukee I) ;
 HbM (Saskatoon) HbM (Kurume) HbM (Chicago) HbM (Radom) Hb (Leipzig)

Figure 8 - Représentation schématique des anomalies du centre basique I des chaînes β

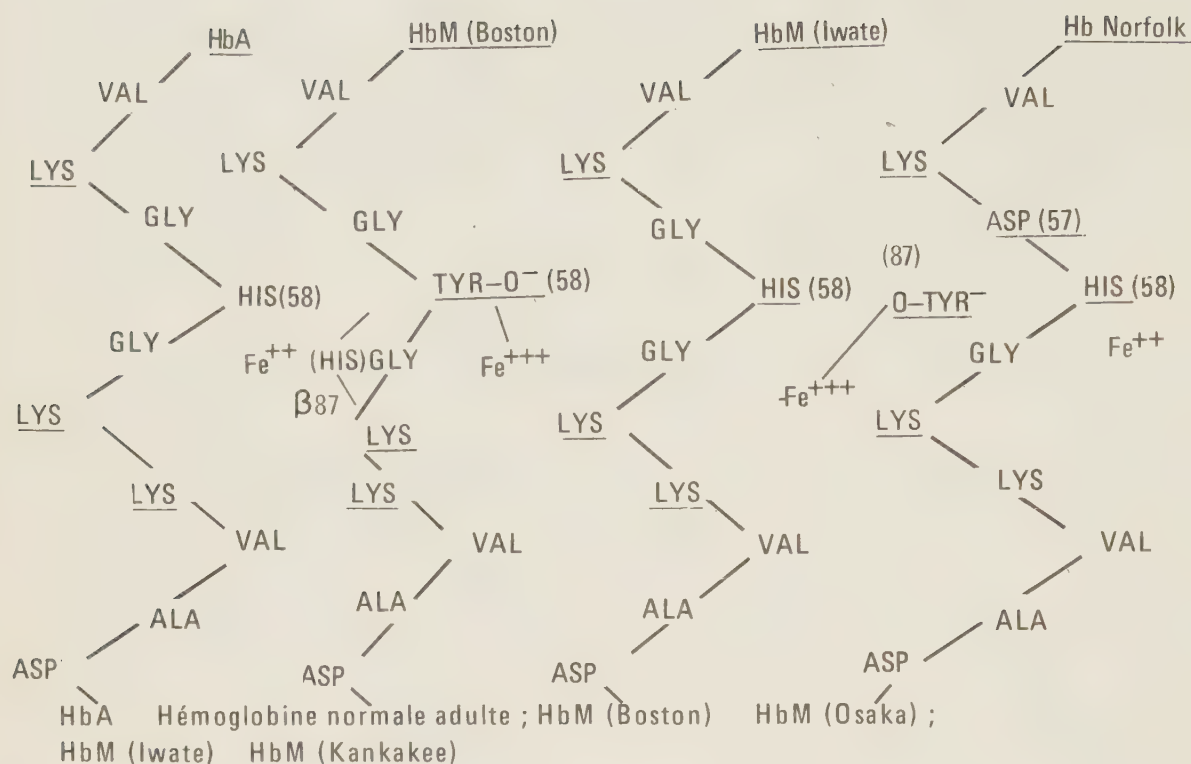


Figure 9 - Représentation schématique des anomalies des centres basiques I
des chaînes α

Commentaires sur les variétés d'hémoglobine M

Du point de vue génétique, on a trois substitutions $\text{HIS} \rightarrow \text{TYR}$. Sur le mARN, on a une mutation de type $\text{UAU} \rightarrow \text{CAU}$ et sur l'ADN, une mutation $\text{ATA} \rightarrow \text{GTA}$, c'est à dire une transition $\text{A} \rightarrow \text{G}$. Quant à la substitution de l'hémoglobine M (Milwaukee I), elle est de type $\text{VAL} \rightarrow \text{GLU}$. Sur le mARN, on a une mutation $\text{GUA} \rightarrow \text{GAA}$, et sur l'ADN une mutation $\text{CAT} \rightarrow \text{CTT}$, c'est à dire une transversion $\text{A} \rightarrow \text{T}$. Il est intéressant de rapprocher ces types d'hémoglobines M des cas d'hémoglobines Zürich (cf anomalies chaîne β) et Norfolk (cf anomalies des chaînes α) que nous avons étudiées précédemment.

5) Délétion au niveau du centre basique : Hb Gun Hill

La délétion porte sur 5 acides aminés (93 à 97) du centre basique de la chaîne β . Cette délétion commence juste après l'histidine proximale (His 92). Cette délétion empêche la fixation correcte de l'hème sur la chaîne. La sixième liaison par coordination entre le fer et l'histidine est théoriquement possible. Mais l'absence de liaison entre les résidus propanoïques de l'hème et la lysine 95 et de liaison de Van der Waals entre l'hème et la leucine 96 est suffisante pour empêcher la fixation correcte de l'hème. Les deux chaînes β ne portent donc pas d'hème. L'hémoglobine Gun Hill contenant deux hèmes au lieu de quatre à l'état normal.

C - Interprétation d'ensemble

1 - Il semble qu'il y ait quelques points privilégiés de mutation : par exemple β^6 , β^7 , β^{63} , β^{121} . En réalité, les mutations peuvent se produire par hasard, mais certaines sont automatiquement léthales. Seules persistent celles qui ne modifient pas trop profondément la configuration générale de la molécule.

2 - Toutes les mutations (sauf HbC Georgetown) s'expliquent par une mutation par substitution en tenant compte du code génétique.

3 - Les données rassemblées par F. VOGEL et G. ROHRBORN (304) montrent que les transitions sont nettement plus nombreuses que les transversions. Il y a sensiblement deux fois plus de transitions. Quant aux transitions, les plus fréquentes sont de type C $\rightarrow$ T (11 sur 28).

III - Les anomalies de régulation de la biosynthèse

Quelques généralités :

Il s'agit d'anomalies quantitatives en relation avec un trouble de la régulation de la biosynthèse de l'hémoglobine ; c'est essentiellement le groupe des thalassémies dans lequel il faut ranger les persistance anormales d'hémoglobine fœtale qui comme nous le verrons plus loin peuvent se rencontrer dans d'autres maladies en dehors de la thalassémie. Seules les anomalies par défaut intéressant les chaînes α et β sont susceptibles d'avoir un retentissement clinique ou biologique appréciable. Il n'a pas été décrit d'état pathologique par défaut de synthèse des chaînes γ ; l'explication en paraît simple, le déficit en hémoglobine F représentant un caractère léthal. Le déficit de synthèse des chaînes δ n'a pas de conséquence pathologique. On n'a pas pu mettre en évidence d'anomalies précises de la structure primaire ; il ne faut cependant pas perdre de vue les constatations suivantes :

1⁰) L'anomalie de structure n'est pas définitivement éliminée. En effet, la substitution d'un acide aminé neutre par un autre acide aminé neutre, ne se traduit pas sur le comportement électrophorétique et la détection au niveau des « fingers-prints » n'est pas commode. C'est la théorie qui n'est plus de cours, d'INGRAM et STRETTON, ITANO, d'une mutation muette.

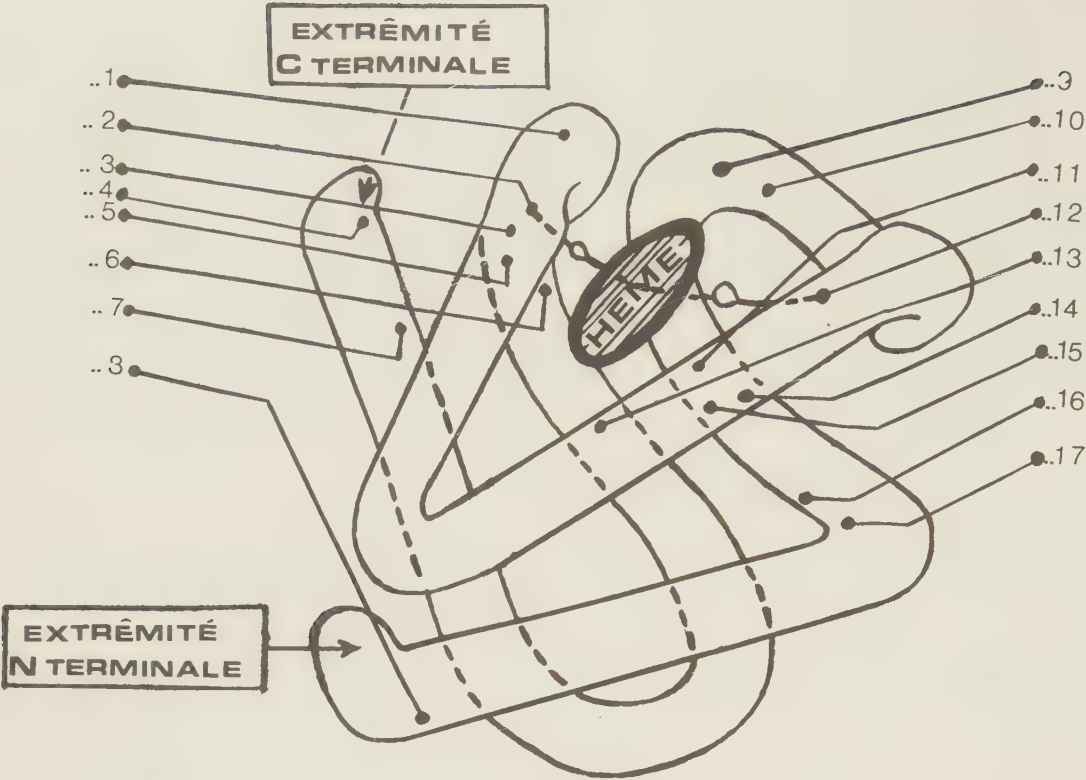
2⁰) La mutation n'est pas forcément réalisée par substitution. Si elle était du type des mutations par inversion, la qualité et le nombre d'acides aminés ne seraient pas modifiés.

3⁰) L'alcalino-résistance de l'HbF n'est pas rattachée à la structure primaire de la chaîne, mais à la stabilité de la structure tertiaire ou quaternaire de la molécule. Si certains changements observés dans les hémoglobines instables diminuent cette stabilité, pourquoi d'autres réalisés en des endroits privilégiés de la molécule, ne se traduiraient-ils pas par une augmentation de la stabilité vis à vis des alcalis ?

4⁰) INGRAM a émis l'hypothèse de la fabrication par le gène de structure β (ou cistron β) d'un m-ARN défectueux ou anormal, néanmoins susceptible de se fixer sur les ribosomes mais capable d'induire une synthèse correcte.

5⁰) on peut envisager l'existence de délétions importantes dans les gènes de structure qui empêcheraient une synthèse normale.

- L'absence d'arguments définitifs pour soutenir ces théories ne permet pas de trancher ; cependant dans la mesure où l'on peut considérer que l'hypothèse des gènes régulateurs est exacte dans le mécanisme de biosynthèse protéique chez l'homme, nous pouvons ranger ces troubles thalassémiques dans le cadre soit d'une anomalie des mécanismes régulateurs de la synthèse au niveau cytoplasmique, soit une mutation au niveau des gènes régulateurs. Quelque soit la conception adoptée, on sait qu'une dépression génétiquement déterminée et plus ou moins complète entraîne un déficit de synthèse et engendre une thalassémie. En conclusion, l'hypothèse d'un défaut de synthèse par diminution du mRNA est semble-t-il la plus probable. On distingue, selon les chaînes atteintes, des β , des α et δ thalassémiques. Nous envisagerons également les problèmes posés par la persistance héréditaire d'HbF sans thalassémie et ceux des associations thalassémies-hémoglobinopathie.



LÉGENDES :

- | | |
|---|--|
| 1 - Hb Chesapeake
Hb J Capetown | 9 - Hb Hammersmith
Hb Torine |
| 2 - HbM Hyde park
HbM Iwate | 10 - sinai sealy |
| 3 - Hb Köln | 11 - Sydney
Milwaukee |
| 4 - Hb Rainier | 12 - M Saskatoon
M Boston
Zurich |
| 5 - Hb Yakina
Hb Kempsey | 13 - Seattle |
| 6 - Hb Kansas | 14 - Geneva |
| 7 - Hb Bibba | 15 - Tacoma |
| 8 - HbS HbC
HbC Georgetown
Hb Charlem | 16 - E |
| | 17 - Freibourg |

Figure 10 : Les hémoglobines anormales (mutations punctiformes)
Sites de mutations de certaines hémoglobines anormales (chaîne α ou β)

TABLEAU II
Substitutions et délétions connues de l'Hb humaine

Mutants de la chaîne α			Mutants de la chaîne β		
Rés N°	Subs. ou dél.	Nom	Rés N°	Subs. ou dél.	Nom
5	Ala-Asp	J Toronto	2	His-Tyr	Tokuchi
12	Ala-Asp	J Paris	6	Glu-Val	S
15	Gly-Asp	J Oxofrd	6	Glu-Lys	C
16	Lys-Glu	I	6-7	Glu (del.	Leiden
22	Gly-Asp	J Medellin	7	Glu-Gly	San-José
23	Glu-Gln	Memphis	7	Glu-Lys	Siriraj
23	Glu-Val	Audhali	9	SerOCys	Porto Alegre
23	Glu-Lys	Tchad	14	Leu-Arg	Sogn
30	Glu-Gln	G Chinoise	16	Gly-Asp	J Baltimore
43	Phe-Val	Torino	16	Gly-Arg	D Bushman
47	Asp-Gly	L Ferrara	22	Glu-Ala	G Coushatta
47	Asp-His	Hasharon	22	Glu-Lys	D Saskatoon
50	His-Asp	Sardegna	23	Val (del)	M Freiburg
51	Gly-Arg	Russ	25	Gly-Arg	G Talwan-Ami
51	Gly-Asp	J Abidjan	26	Glu-Lys	E
54	Glu-Arg	Shimonoseki	28	Leu-Pro	Genova
54	Gln-Glu	Mexico	30	Arg-Ser	Tacoma
57	Gly-Asp	Norfolk	35	Tyr-Phe	Philly
58	His-Tyr	M Boston	42	Phe-Ser	Hammersmith
68	Asn-Lys	G Philadelphie	43	Glu-Ala	G Galveston
68	Asn-Asp	Ube II	46	Gly-Glu	K Ibadan
78	Asn-Lys	Stanleyville II	47	Asp-Asn	G Copenhagen
80	Len-Arg	Ann Arbor	56	Gly-Asp	J Bangkok
84	Ser-Arg	Etobicoke	58	Pro-Arg	Dhofar
85	Asp-Asn	G Norflok	61	Lys-Glu	N Seattle
87	His-Tyr	M Iwate	61	Lys-Asn	Hikari
90	Lys-Asn	Broussais	63	His-Tyr	M Saskatoon
92	Arg-Gln	J Capetown	63	His-Arg	Zurich
92	Arg-Leu	Chesapeake	66	Lys-Glu	I Toulouse
102	Ser-Arg	Manitoba	67	Val-Glu	M Milwaukee
112	His-Glu	Dakar	67	Val-Ala	Sydney
114	Pro-Arg	Chiapas	69	Gly-Asp	J Cambridge
115	Ala-Asp	J Tongariki	73	Asp-Asp	Korle-Bu
116	Glu-Lys	O Indonésie	6+73	Glu-Val +	
136	Leu-Pro	Bibba		Asp-Asn	C Harlem
141	Arg-Pro	Singapour	76	Ala-Glu	Seattle
141	Arg détachée par hémolyse	Koelliker	77	His-Asp	J Iran
Mutants de la chaîne γ			79	Asp-Asp	G Accra
5	Glu-Lys	F Texas I	87	Thr-Lys	D Ibadan
6	Glu-Lys	F Texas II	88	Leu-Pro	Santa Ana
12	Thr-Lys	F Alexandra	90	Glu-Lys	Agenogi
121	Glu-Lys	F Hull	91	Leu-Pro	Sabine
Mutants de la chaîne δ			92	His-Tyr	M Hyde park
2	His-Arg	A2 Sphakia	94	Asp-Asu	Pak Ridge
12	Asn-Kys	A2 N.Y.U.	95	Lys-Glu	N
16	Gly-Arg	A2 (ou B2)	91-95 ou del.	Leu-His	
22	Ala-Glu	A2 Flatbush	92-96 ou Cys, Asp,		
136	Gly-Asp	A2 Babinga	93-97	Lys	Gun Hill
Mutants de la chaîne β (suite)			98	Val-Met	Köln
136	Gly-Asp	Hope	99	Asp-His	Yakima
143	His-Asp	Hiroshima	99	Asp-Asi	Dempsey
145	Tyr-His	Rainier	102	Asn-Thr	M Kansas
			108	Asn-Asp	Yoshizuka
			113	Val-Glu	New-York
			117	His-Arg	P
			120	Lys-Glu	Hijiyama
			121	Glu-Lys	O Arabe
			121	Glu-Gln	D Punjab
			126	Val-Glu	Hofu
			130	Tyr-Asp	Vienne
			132	Lys-Gln	K Woolwich

A - Les Thalassémies

1) Les bêta thalassémies (ou thalassémies A2)

Il s'agit des premières thalassémies décrites : on en connaît deux tableaux : la thalassémie majeure ou maladie de COOLEY chez les homozygotes, et la thalassémie mineure et minime (microcythémie) chez les hétérozygotes. L'anomalie principale réside dans le défaut de synthèse des chaînes β .

a) chez le sujet hétérozygote

Il s'agit de sujet présentant cliniquement un syndrome ictéro-anémique chronique de gravité modérée avec conservation d'un bon état général et parfois quelques troubles osseux. Biologiquement on note une érythroblastose médullaire, on observe des cellules cibles. L'hyper-résistance globulaire, l'hypochromie, l'hypersidérémie sont souvent rencontrées. L'évolution est lente et bénigne. La forme mineure ne comporte pas de manifestations cliniques et son évolution est latente. Sur le plan biochimique, on observe une légère diminution de la synthèse des chaînes β . Une partie des chaînes α , synthétisées en quantité normale, trouve à s'associer à des chaînes normales et donne naissance à une quantité relativement importante d'hémoglobine A1. L'excédent de chaîne α s'associe, soit à des chaînes γ , soit à des chaînes δ , dont la synthèse accrue prend la signification d'un phénomène de vicariance. On trouvera ainsi une élévation du taux des hémoglobines F et A2, au-dessus des chiffres normaux : le taux d'HbA2 est supérieur à 3 % et peut s'élever jusqu'à 7 % ; le taux d'HbF est légèrement augmenté souvent de l'ordre de 5 à 6 %.

b) chez le sujet homozygote

Cliniquement, la maladie de COOLEY, qui s'observe chez des enfants de 1 à 4 ans, correspond à une grande anémie avec splénomégalie, pâleur et subictère. L'origine Italienne, sarde, sicilienne ou africaine du Nord est classique. On est frappé par l'aspect mongoloïde du visage. Biologiquement on trouve une érythroblastose médullaire et sanguine et de nombreuses formes anormales de globules rouges. On y décèle notamment de nombreuses cellules cibles et des schizocytes plus ou moins déchiquetés qui correspondent à des fragments d'érythrocytes. La cause de l'hémolyse observée réside essentiellement dans cette fragmentation globulaire. Il existe une hypersidérémie et une augmentation de la résistance globulaire vis à vis des solutions hypotoniques.

Il y a des signes osseux radiologiques : crâne=épaississement du diploë, aspect en brosse, ostéoporose par ailleurs.

Sur le plan biochimique, on observe une diminution sévère de la synthèse des chaînes β . Ce déficit de synthèse de la chaîne β , donnant naissance à des proportions considérables d'hémoglobine F, parfois plus de 80 %. Le taux d'hémoglobine A2 est également élevé ; mais pas plus que chez les hétérozygotes. Pour A. BANK et P.A. MARKS (17), le déficit en chaîne β entraîne un excès relatif des chaînes α qui passent dans la fraction surnageante de la cellule. Cet excès des chaînes α induirait la formation d'inclusions insolubles qui prédisposeraient les cellules d'une destruction préférentielle expliquant les manifestations hémolytiques. La formation d'HbF prévient dans une certaine mesure cette formation d'inclusions insolubles. Notons que les transfusions dépriment la synthèse vicariante d'HbF : il est donc difficile de juger de son taux après mise en route du traitement substitutif.

c) déterminisme génétique des bêta-thalassémies

La synthèse des chaînes polypeptidiques de la molécule de globine semble soumise à l'action de quatre gènes de structure différents, encore appelés cistrons, qui apportent l'information nécessaire à la construction des chaînes α , β , γ et δ .

Des gènes contrôleurs agiraient sur les gènes de structure pour les stimuler ou les inhiber opérant ainsi un choix. Ce sont les gènes opérateurs ; d'autres, dits gènes de débit ou « Tap-gène » commanderaient l'importance de la synthèse, donc le taux d'hémoglobine formée.

Un exemple physiologique de changement de gène opérateur est celui qui se produit les premiers mois de la vie, permettant le passage de la synthèse d'HbF à celle de A1. Le gène opérateur de

de l'adulte inhiberait la synthèse des chaînes γ et commanderait la synthèse des chaînes β et δ . Dans les bêta-thalassémies, la mutation d'un opérateur conditionnerait la synthèse d'HbF ou A2 (selon les cas) et la mutation régressive d'un gène de débit serait la cause du défaut de synthèse des chaînes β , donc d'hémoglobine A1. Rien ne permet d'établir la nature de la relation entre ces deux mutations : le caractère bénéfique et vicariant de la première, qui vient compenser en partie les effets de la seconde, est peut-être purement fortuit. La distinction que l'on peut faire entre ces deux mutations distinctes rencontrées dans les bêta-thalassémies est bien illustrée sur l'existence d'une anomalie héréditaire portant sur un seul gène opérateur. Cette mutation isolée conditionne une synthèse excédentaire de chaînes γ , avec inhibition des chaînes β et δ . Il en résulte une anomalie biologique sans traduction clinique : la persistance d'HbF sans thalassémie que nous envisagerons plus loin.

1) Les alpha-thalassémies ou hémoglobinoses H (β^4)

L'insuffisance héréditaire de synthèse des chaînes alpha est plus rare. Elle ne peut jamais être compensée puisque la chaîne α intervient dans la constitution de tous les types d'hémoglobines. Les formes homozygotes sont obligatoirement léthales ; en effet, cette forme est caractérisée par la mort intra-utérine ou bien peu après la naissance. La première observation de ce syndrome du mort-né à l'hémoglobine BART (hemoglobin Bart's still birth syndrom) fut décrite en 1960 par Lie-Injo et Jo en Indonésie ; puis en 1962, une observation de LVAN-ENG et plus tard en 1967, plusieurs autres observations comme celle de POOTRAKUL et Coll. en Thaïlande. Les hétérozygotes alpha-thalassémiques élaborent une quantité de chaînes α égale à 50 % de la normale, proportion qui s'intègre dans la constitution de l'HbA, de l'HbA2 ou de l'HbF. Selon l'âge, les chaînes β ou γ synthétisées en quantité normale, mais ne trouvant pas à s'associer à des chaînes α^1 vont s'unir entre elles pour constituer une association anormale, soit du type β^4 appelée hémoglobine H, soit du type γ^4 appelée hémoglobine BART'S. Chez un même sujet on trouve donc à la naissance de l'hémoglobine H : on peut donc considérer que le tétramère γ^4 se présente comme la forme fœtale de l'HbH. Insistons sur la facilité d'association des chaînes β ou des chaînes γ qui s'opposent à l'absence d'association des chaînes α sous forme α^4 qui devrait théoriquement se former au cours des formes homozygotes de bêta-thalassémies. Les alpha-thalassémies ont été décrites sous le nom d'hémoglobinoses H (β^4) chez les sujets originaires de Chine, des Philippines, de Grèce, de Turquie et aussi d'Italie et de Suède, qui présentent une anémie avec splénomégalie. Dans ce cas, les globules rouges présentent des granulations colorables par le bleu de crésyl brillant qui sont formées à cause de l'instabilité du tétramère β^4 . Les autres examens montrent la réticulocytose et une augmentation de la résistance osmotique des hématies.

Les tétramères β^4 et γ^4 ne donnent pas d'effet BOHR. De plus, l'alcalino-résistance de Hb Bart's (γ^4) est seulement égale à la moitié de celle de HbF ($\alpha^2\gamma^2$). Ce fait démontre bien que l'alcalino-résistance n'est pas due aux particularités de structure primaire de la chaîne γ , mais, au contraire, à l'arrangement spatial des chaînes α et γ dans la structure tétramérique. Par contre, les spectres d'absorption entre HbF et Hb Bart's sont différents. La présence de quatre chaînes γ dans Hb Bart's au lieu de deux dans HbF, «double» l'accident (à 290 m μ) qui est observé dans le spectre ultraviolet exploré entre 280 et 300 m μ qui est dû à la présence du tryptophane ($\alpha^2\beta^2 = 6$ TRP ; $\alpha^2\gamma^2 = 8$ TRP). Signalons aussi la découverte d'autres tétramères anormaux, comme l'Hb Augusta I = β^4 , l'Hb Augusta II = $\beta\gamma^3$. L'étude électrophorétique à pH 6,5 montre une migration vers l'anode de l'hémoglobine H encore plus marquée, ce qui la différencie de l'hémoglobine I ; à pH alcalin la bande de migration de l'HbH est plus rapide que l'HbA.

3) Les bêta-alpha-thalassémies (ou thalassémies F)

a) chez le sujet hétérozygote

- la charge hémoglobinique moyenne est abaissée
- le taux d'HbA2 est normal
- le taux d'HbF est augmenté de 3,5 à 36 % (il y a cependant quelques cas avec peu d'augmentation d'hémoglobine F)

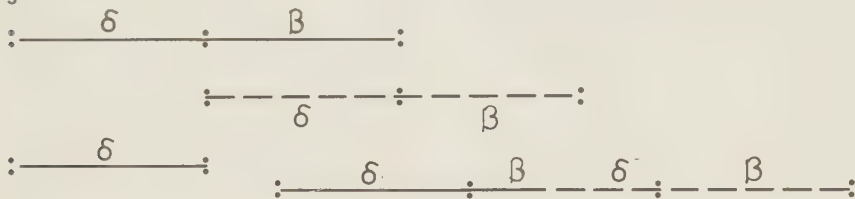
La distinction avec les α thalassémies est parfois difficile.

b) chez le sujet homozygote (1 obs. de BRANCATI, 1 obs. de STAMATOYANNOPOULOS, 3 obs. de SILVESTRONI et 3 obs. de RAMOT).

On observe une anémie hypochrome microcytaire avec cellules cibles qui correspond à la description de thalassémie intermédiaire. Elle est donc moins sévère que la forme homozygote de β thalassémie. Il n'y a pas d'HbA ni d'HbA2 et il n'existe que de l'HbF (100 %). Les finger-prints (empreintes d'hydrolysats tryptiques) sont comparables à ceux de la véritable HbF. Une délétion génétique pourrait expliquer cette forme homozygote.

Pour D.E. COMINGS et A.G. MOTULSKI (74) les deux formes de thalassémies (β et $\delta\beta$) sont dues à deux mutations séparées et distinctes. Ces auteurs suggèrent une explication des δ - β thalassémies sous forme d'un crossing-over inégal impliquant les gènes β et δ entre les segments d'ADN qui correspondent à l'extrémité N-terminale de la chaîne (séquence 1-21) -

Fig. 11.



Un tel crossing-over inégal provoque une délétion du gène δ , la formation d'un gène fusionné δ - β et la synthèse d'une chaîne β'' qui a le même comportement électrophorétique que la chaîne β normale, mais qui est synthétisée à un taux réduit. Il serait très intéressant de vérifier cette hypothèse par l'étude de la séquence des acides aminés des 21 premiers acides aminés des chaînes « βA » isolées d'un malade hétérozygote pour les deux tares HbS (ou HbC) et δ - β thalassémie. D'après cette hypothèse, le crossing-over 1-21 des δ - β thalassémies ne différerait de celui de Hb Lepore (et Hb Pylos) que par des différences de localisation. Il faut d'ailleurs noter que le taux d'HbF des Hétérozygotes Lepore et Pylos est de l'ordre de 5 %. Ce fait s'accorde assez bien avec l'hypothèse précédente. Théoriquement, on peut également envisager que le crossing-over puisse se faire à l'autre extrémité de la chaîne, après le 117^e acide aminé ; il en résulterait une complète délétion du gène β et la production d'une chaîne delta électrophorétiquement normale. Dans certains cas particuliers de β thalassémies les sujets homozygotes étudiés n'ont plus d'HbA, mais seulement de l'HbF (98 à 98,8 %) et le reste en HbA2.

4) Les delta-thalassémies

Un cas a été décrit par P. FESSAS et Coll(105). Les signes sont ceux d'une thalassémie mineure. Il n'y a pas d'HbA2. Le taux d'HbF est de l'ordre de 2 %.

B - Les Thalassémies combinées à des troubles de structure de l'hémoglobine.

Les tares interactives et non interactives

La possession à l'état hétérozygote de deux tares différentes compatibles chacune séparément, avec des troubles minimes, peut donner naissance à des troubles graves lorsqu'elles sont interactives. L'exemple le plus fréquent et le plus démonstratif est celui de la thalasso-drépanocytose. A une insuffisance d'élaboration des chaînes β normales s'associe la production de chaînes β anormales caractéristiques de l'HbS. Chez un double hétérozygote de ce type, la proportion d'HbS sera supérieure à ce qu'elle est chez un hétérozygote AS. Mais la proportion seulement et non la quantité absolue. En effet ce qui différencie l'hétérozygote AS du double hétérozygote atteint de thalasso-drépanocytose c'est la synthèse encore importante d'HbA chez le premier, alors qu'elle est très diminuée chez le second. Il faut insister sur le fait que généralement la synthèse d'une chaîne anormale est moins rapide que la synthèse d'une chaîne normale : chez l'hétérozygote AS, qui a des gènes α normaux, un gène βA normal et un gène βS anormal, la proportion d'HbS est inférieure à 50 % ; si la vitesse de synthèse était identique cette proportion aurait dû être de 50 % . Il existe des différences comparables entre les chaînes anormales chez un double hétérozygote S-C par exemple, la synthèse d'HbS l'emporte sur HbC. L'ordre de facilité de la synthèse est donc A-S-C.

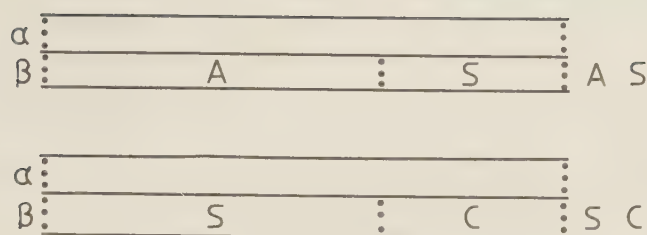


Figure 12

Figure 12 : proportion et synthèse des chaînes α - β chez un sujet porteur d'un trait sicklémique et chez un sujet double hétérozygote S C (d'après LEHMANN (1964)).

Si l'on tient compte du taux de l'hémoglobine totale, il est très diminué chez le double hétérozygote avec une forte proportion de S et peu diminué chez l'hétérozygote AS, du fait de la présence d'HbA en quantité appréciable. Les associations thalassémies-hémoglobinopathies posent donc des problèmes complexes de régulation :

Chez l'hétérozygote AS on a :

- une synthèse normale de α^A par les deux gènes α^A ;
- une synthèse normale de β^A par un gène β^A ;
- une synthèse diminuée des β^S par un gène β^S ;

Il en résulte que le pourcentage d'HbA est supérieur à celui d'HbS.

Chez le thalasso-drépanocytaire on a :

- une synthèse normale de α^A par les deux gènes α^A ;
- une synthèse diminuée de β^S par un gène β^S ;
- une synthèse très nettement diminuée de β^A par un gène β thalassémique.

Il en résulte que le pourcentage d'HbS est supérieur à celui d'HbA. « On parle d'une β -thalassémie interactive vis à vis des hémoglobines à chaînes β anormales ». Cela explique par le fait que toutes les mutations β sont allèles et que le double hétérozygote n'a plus de gène β normal.

A l'inverse, lorsqu'un porteur d'un trait bêta-thalassémique élabore des chaînes alpha anormales comme dans l'association β -thalassémie-HbI, la proportion d'hémoglobine anormale est comparable à celle trouvée chez le sujet simple hétérozygote pour l'hémoglobinopathie alpha. Le gène β -thalassémique réduit simultanément la synthèse d'hémoglobine A et d'hémoglobine anormale ; mais le pourcentage d'HbA est toujours supérieur à HbI : on parle d'une « β -thalassémie non interactive vis à vis des hémoglobines à chaînes alpha anormales ».

1) Thalasso-drépanocytose

Décrite sous le nom de microdrépanocytose par SILVESTRONI et BIANCO (279), cette maladie est bien connue ; l'association des deux tares aggrave considérablement l'état du double hétérozygote. Il existe deux foyers dans le monde : l'un en Méditerranée à la suite du métissage de porteurs blancs de S et des thalassémiques, l'autre aux Antilles, en Jamaïque surtout où ont pu se produire des unions entre sicklémiques d'ascendance africaine et Chinois du Sud porteurs de thalassémie. Elle se présente comme une anémie de Cooley : les symptômes cliniques et hématologiques sont ceux d'une thalassémie ; cependant, dans la poikilocytose de la lame de sang, l'attention est attirée par quelques drépanocytes ; la confirmation est apportée par la falciformation in vitro, l'électrophorèse et l'enquête familiale, cette dernière étant l'argument majeur.

L'étude des hémoglobines montre 50 à 80 % et même jusqu'à 97 % d'HbS (SILVESTRONI).

Une quantité d'HbF élevée mais ne dépassant pas 20 %, enfin un tant soit peu d'hémoglobine A dont la présence permet d'éliminer une drépanocytose majeure (SS) où l'on n'en trouve pas. Le pronostic de la thalasso-drépanocytose est presque aussi grave que celui des formes homozygotes des deux

hémopathies. Ce sont des accidents aigus de drépanocytose qui conditionnent l'issue fatale. Pour H. SAGNET et Coll. (258) on peut distinguer quatre types de thalasso-drépanocytose :

<u>TYPE 1</u>	<u>TYPE 2 (3 types d'Hb)</u>
HbS 60-90 %	Disparition de l'HbA1
HbA1 20-30 %	HbS en forte quantité
HbF < 26 %	HbF 10-30 %
HbA2 % > à la normale	HbA2 élevée

<u>TYPE 3</u>	<u>TYPE 4</u>
Rapporté par F. GATTI, J. NICOLAS, G. VANROS et J. VANDEPITTE ;	C'est une alphathalasso-drépanocytose avec absence de l'HbF
caractérisé par :	
1 ^o) Disparition de l'HbA1	HbS 30 - 45 %
2 ^o) Augmentation de l'HbF	HbA1 = le reste
- HbS 55,6-63,5 %	
- HbF 32,6-41,5 %	
- HbA2 2,9-3,87 %	

Les types 1 et 3 concernent les β thalassodrépanocytose et sont essentiellement décrits dans la race Noire.

Les anomalies du type 2 (en particulier 5 observations de A.ORSINI et 3 autres observations françaises de GILLOT et de TURPIN) se retrouvent dans la race blanche.

Quant à l'alphathalassodrépanocytose, elle existe surtout en Asie , dans ce type 4, l'association de l'HbA1 et de l'HbS fait évoquer la drépanocytose hétérozygote. Dans ces observations le géniteur non drépanocytaire présente des anomalies hématologiques du trait thalassémique mais sans élévation de la fraction hémoglobinique A2. Dans 20 % des cas il est possible de mettre en évidence une petite quantité d'HbH = β^4 . Ces particularités permettent de définir la notion de tares interactives et non interactives que nous venons d'étudier.

2) Les autres associations

a) thalassémie - HbC : Cette association est rare mais interactive. L'anémie hémolytique demeure modérée. On y trouve 60 à 80 % d'HbC et un taux modérément élevé d'HbF et d'HbA.

b) thalassémie - HbD : Les cas de maladie à HbD rapportés dans la littérature paraissent concerner des exemples d'HbD-thalassémie.

c) thalassémie - HbE : Cette association est répandue dans la Thaïlande et le territoire de Burna. Cette association est également interactive ; elle se présente comme une maladie de Cooley avec anémie hémolytique sévère et hémochromatose progressive. L'HbE représente 60 à 80 % le reste est constitué par HbF qui est élevé, et par HbA.

d) thalassémie - Hb Lepore : L'association décrite en Grèce. La présence d'environ 12 % d'hémoglobine Lepore n'aggrave pas le tableau de la thalassémie mineure.

3) Considérations génétiques sur les tares hémoglobiniques associées

Les gènes induisant la synthèse des chaînes alpha anormales sont allèles entre eux et allèles au gène normal. Il en est de même pour les gènes bêta. Il en résulte qu'un double hétérozygote porteur de deux tares, soit alpha, soit bêta, marié à un sujet normal, ne peut les transmettre à un même enfant. Il se produit une «ségrégation» des deux tares, de telle sorte qu'elles seront transmises isolément ; mais tous les enfants présenteront obligatoirement soit l'une, soit l'autre tare.

Le double hétérozygote porteur d'une tare alpha et d'une tare bêta peut les transmettre, toutes les deux simultanément. Dans la descendance d'un tel sujet épousant un sujet normal, chaque enfant aura une chance sur quatre d'être indemne, ou double hétérozygote comme le père ou simple hétérozygote pour chacune des tares isolément.

C - Élévation du taux d'hémoglobine fœtale

Classiquement, il est admis que l'élévation du taux d'hémoglobine fœtale est pathognomonique des thalassémies ; cependant on peut trouver des proportions anormalement élevées d'HbF dans de nombreuses circonstances :

- drépanocytose ;
- maladie de Minkowski Chauffard ;
- anémies aplastiques constitutionnelles du type FANCONI ou acquises ;
- certaines leucoses ;
- et surtout, la persistance héréditaire d'hémoglobine fœtale

dont nous envisageons ici l'étude : il y a absence de synthèse des chaînes bêta mais il n'y a pas sous-production globale d'hémoglobine, donc pas d'anémie. Il existe toutefois en général quelques modifications morphologiques des hématies. Contrairement à ce qui se passe dans la thalassémie, ici les troubles sont compensés et la charge hémoglobinique moyenne est normale. Plusieurs types ont été décrits :

- le type sévère ou Africain ou encore appelé pseudothalassémie des Africains : caractérisé par une absence totale de synthèse de la chaîne β et de la chaîne δ .

Chez l'hétérozygote on trouve un taux d'hémoglobine A2 abaissé et un taux d'hémoglobine F de 16 à 35 %.

Chez l'homozygote le taux d'hémoglobine F est de 100 %. Il n'y a pas d'HbA, ni d'HbA2. La fréquence du trait chez les noirs est de 1/1000. La disparition complète de la production de chaîne β peut être démontrée lorsque la maladie est associée à une hémoglobinopathie S. Dans ce cas, on ne trouve pas d'hémoglobine A ; il n'y a que 33 % d'hémoglobine F et le reste est représenté par l'HbS.

- le type modéré ou Grec : il se caractérise par une dépression modérée de la synthèse des chaînes β et δ . Chez l'hétérozygote, on trouve un taux d'HbA2 abaissé et un pourcentage d'HbF de 8 à 16 %. Il n'y a pas de signes hématologiques. La fréquence du trait est de 1/400 en Grèce.

Il n'y a pas d'homozygote connu.

- Il existerait également un type faible (ou Suisse) où le taux d'HbF est de 1 à 3 %. Une délétion génétique pourrait expliquer la persistance héréditaire d'hémoglobine fœtale.

DIAGNOSTIC BIOCHIMIQUE

DES DYSHÉMOGLOBINÉMIES

I - PRÉPARATION DE L'HÉMOLYSAT

Nous détaillons la technique opératoire au chapitre « Méthodes de travail ».

II - ÉTUDE ÉLECTROPHORÉTIQUE DE L'HÉMOLYSAT

La technique électrophorétique s'est régulièrement améliorée et elle constitue actuellement un excellent instrument de recherche et de diagnostic en particulier dans les dyshémo-globinémies. Avec TISELIUS en Amérique, GRASMANN en Allemagne, MACHEBOEUF et REBEYROTTE (194) en France, les principes électrophorétiques ont été bien établis.

Dans l'électrophorèse en zone où le support constitue l'un des paramètres on a d'abord utilisé le papier puis ensuite différents gels : agar-agar, pectine, amidon ; puis les membranes d'acétate de cellulose et enfin un nouveau milieu : le gel de polyacrylamide a été décrit plus récemment. Le pouvoir résolutif en électrophorèse, en gel d'amidon est certainement plus satisfaisant, mais la technique plus complexe.

Actuellement, pour les études de routine, la méthode d'électrophorèse sur papier de préférence dans un appareil à bandes suspendues, en tampon véronal de pH 8,9 reste très valable, notamment pour évaluer les faibles proportions d'HbA₂.

Nous détaillons au chapitre « notre méthode de travail » la technique électrophorétique que nous avons utilisée. On se souviendra :

- que la place occupée par chaque type d'hémoglobine sur le papier peut varier légèrement d'une séance électrophorétique à l'autre.
- que lorsqu'il s'agit d'un mélange d'Hb, les différents constituants exerçant les uns sur les autres une action réciproque, les plus rapides étant ralentis, les plus lents accélérés. On disposera donc sur une très large bande de papier différents types connus d'Hb et on comparera le comportement de l'échantillon testé à celui des Hb de référence.

En l'absence des témoins qui sont difficilement réunis, on peut au moins utiliser une hémoglobine S.

Chez les sujets hétérozygotes, la détermination du pourcentage de l'HbA et de niveau des chaînes α , tous les types d'Hb sont touchés ; chez un adulte porteur d'une HbI, on peut trouver de l'HbA, de l'HbA₂, de l'HbI et une HbA₂ anormale en α . Le problème de la distinction d'une petite quantité d'HbA en présence d'un taux élevé d'HbF, de même que celui de la présence d'une petite quantité d'HbF au cours d'une association sicklémie-thalassémie, posent des problèmes délicats.

- L'électrophorèse sur papier n'apporte pas une résolution suffisante, (fig. 13).

Lehman conseille d'utiliser l'électrophorèse en gélose à pH 6 : dans ces conditions, HbF, HbA et HbS sont nettement séparées (fig. 14)

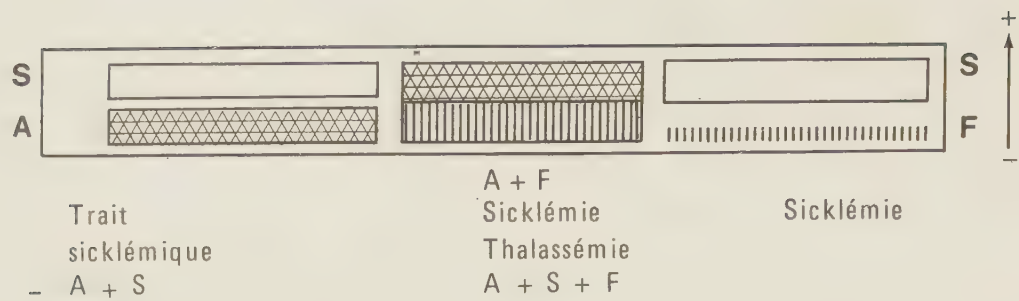


Figure 13 : Électrophorèse sur papier à pH 8,9 (tampon véronal)
Le sujet atteint de sicklémie possède dans ce cas un peu d'HbF'

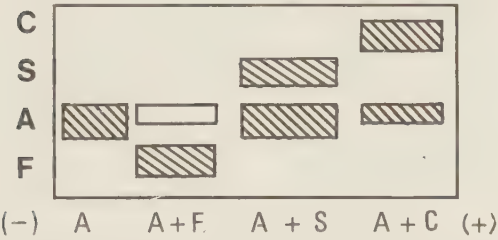


Figure 14 : Électrophorèse en gélose à pH 6 (Méthode de ZUELZER)

- Un problème particulier est posé en cas de méthémoglobinémie : s'agit-il d'une hémoglobinopathie M ou simplement d'une méthémoglobine A ? Sachant qu'à l'électrophorèse à pH alcalin l'HbM se sépare mal de l'HbA normale, ici en pratiquant une électrophorèse en gel d'amidon à pH 7,1 la séparation entre l'HbM et la Méthémoglobine A est nette (Fig. 15). Le diagnostic d'une méthémoglobine doit toujours être complété par une étude du spectre d'absorption des rayons ultra-violetes entre 450 et 650 μ m. On peut également étudier la vitesse de réaction avec le cyanure et le spectre d'absorption des cyanméthémoglobines.

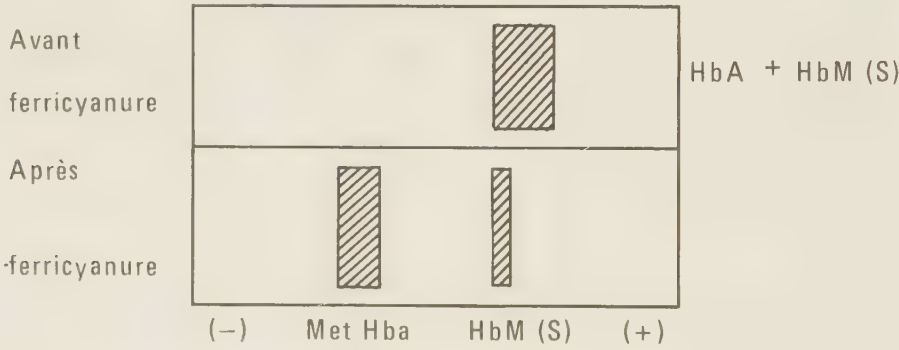


Fig. 15 : Électrophorèse en gel d'amidon à pH 7,1

- La détection des hémoglobines H et Bart's, qui sont plus rapides de l'HbA en électrophorèse sur papier, peut être obtenue en électrophorèse en gel d'amidon pH 7,7.

- La séparation HbE et HbC est difficile en électrophorèse sur papier. Mais en électrophorèse en gélose à pH 6, E migre avec A et C est très nettement séparé. De plus HbC est d'origine Africaine et HbE d'origine Asiatique (voir figure 14).

- Les hémoglobines S et D (Punjab) ont la même position en électrophorèse sur papier en tampon véronal. Le test de solubilité d'ltano permet déjà de les distinguer. Mais l'électrophorèse en gélose à pH 6 permet une distinction facile : A et S sont bien séparés, tandis que A et D ne le sont pas.

- Les hémoglobines instables sont décelables en électrophorèse en gel d'amidon sous la forme d'une traînée diffuse qui fait suite à la bande de HbA. Le diagnostic peut être confirmé par la

mise en œuvre du test de stabilité thermique de DACIE. Les hémoglobines instables précipitent par un chauffage à 50°C pendant 60 minutes.

III - ALCALINO-RÉSISTANCE DE L'HbF

La structure tétramérique spéciale de l'hémoglobine fœtale ($\alpha^2\gamma^2$) lui confère une alcalino-résistance très particulière. Alors que l'HbA est rapidement dénaturée en milieu alcalin, l'HbF résiste beaucoup plus longtemps. Cette propriété est à la base de la détermination d'une épreuve d'exploration très utile qui permet de déterminer le pourcentage d'hémoglobine fœtale. Différentes techniques ont été proposées et Lehmann recommande particulièrement la méthode de BETKE : méthode qui est mieux adaptée à la détection de petites quantités d'HbF.

IV - ÉTUDE BIOCHIMIQUE DE L'HÉMOGLOBINE ANORMALE

Cette étude comprend quatre phases principales : la phase de séparation de l'hémoglobine anormale, suivie de la localisation de l'anomalie sur une chaîne, puis la séparation des chaînes et finalement la dernière phase ou repérage de l'anomalie peptidique donc nous donnons ici un résumé du travail de V.M. INGRAM (151) base de cette technique de repérage ; en effet, ce repérage est basé sur la méthode des «fingers prints» (empreintes d'hydrolysats tryptiques) : en faisant digérer de l'HbA par la trypsine, INGRAM a obtenu un mélange de 28 peptides. La trypsine digère en effet très rapidement l'hémoglobine préalablement dénaturée à chaud. Elle fend les chaînes peptidiques aux points où se trouvent lysine et arginine. Plaçant sur du papier à électrophorèse un échantillon de ce mélange de peptides, INGRAM procéda à une électrophorèse puis soumit l'électropeptidogramme à une chromatographie sur papier dans la direction perpendiculaire. Chaque fragment était révélé par la ninhydrine (actuellement on emploie des réactifs spécifiques de certains acides aminés : arginine, histidine, tyrosine, tryptophane, méthionine). Il obtint le chromatogramme reproduit par la figure 16.

Pratiquant ce procédé qu'il appelle «méthode des empreintes» (finger-printing) sur un certain nombre de molécules d'hémoglobines anormales, INGRAM fit des observations d'un exceptionnel intérêt. En effet en comparant les cartes obtenues à partir d'une hémoglobine normale et celle obtenue d'une hémoglobine pathologique, on peut observer la disparition d'un peptide normal et l'apparition d'un peptide anormal. La méthode des «finger-prints» peut également être faite à partir des hydrolysats tryptiques des chaînes isolées (dans le cas de chaîne α : 14 peptides ; dans le cas de la chaîne β : 15 peptides).

La composition des différents peptides d'un hydrolysat tryptique d'HbA est connue, puisqu'elle a servi à déterminer la séquence exacte des chaînes. En repérant le peptide normal qui disparaît, on est donc fixé facilement sur la partie de séquence qui est perturbée.

Quant au peptide anormalement apparu, après avoir été repéré, il peut être isolé. Sa composition en acides aminés peut être déterminée par les méthodes classiques de dosage, notamment par chromatographie sur échangeurs d'ions. La comparaison des compositions en acides aminés permet de définir à la fois le déficit en un acide aminé et l'excès en un autre par rapport au peptide normal. Ces données suffisent généralement pour localiser et identifier l'anomalie. Si elles n'étaient pas suffisantes, la structure du peptide peut également être faite suivant d'autres procédés.

Signalons que la séparation des peptides peut également être faite sur des résines échangeuses d'ions, suivant un principe qui est très comparable à celui de la séparation des acides aminés.

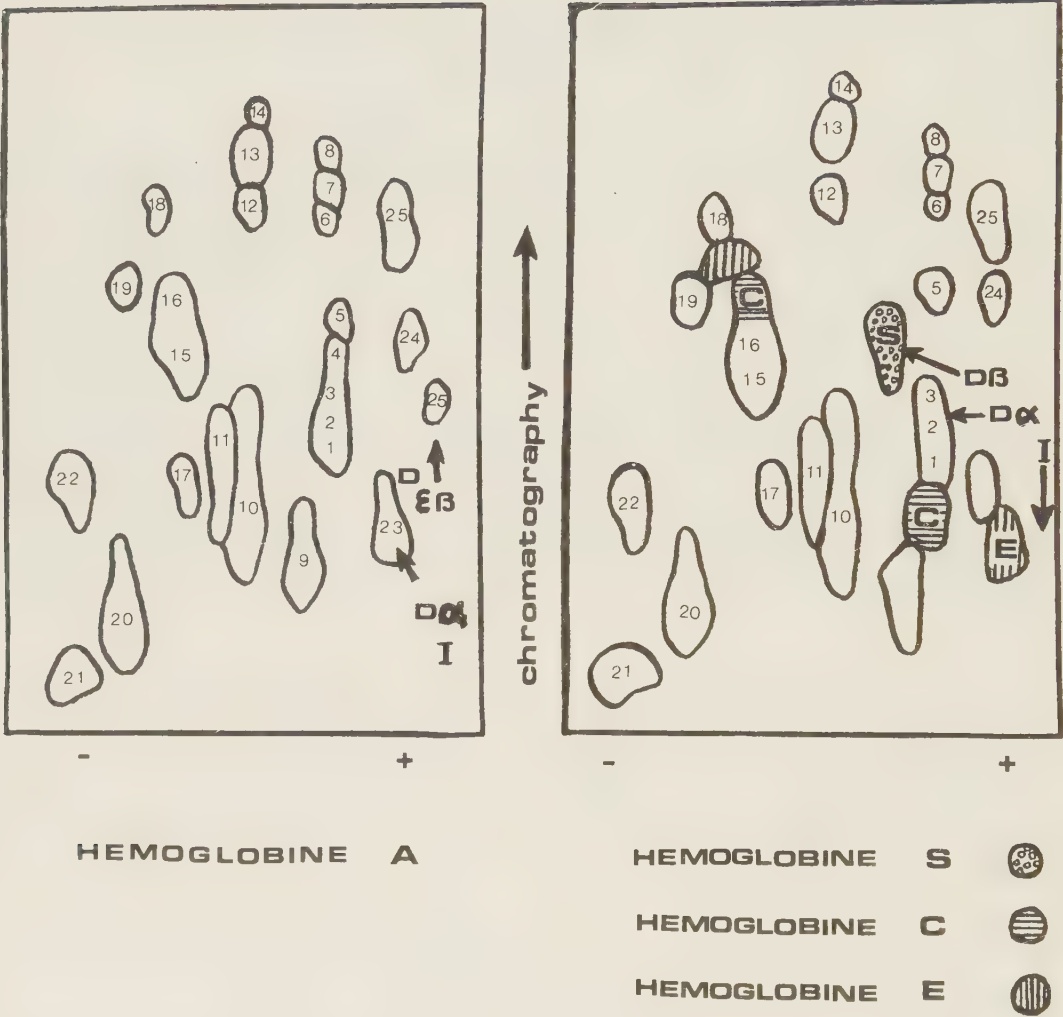


Figure 16 : empruntée à INGRAM (151)

III^e PARTIE : NOTRE ÉTUDE

A - L'ANTHROPOLOGIE AFRICAINE ET LA DRÉPANOCYTOSE

- I - Les idées actuelles sur le peuplement de l'Afrique
- II - Données fournies par l'étude des hémoglobines africaines : étude de l'hémoglobine S en particulier
- III - Discussion

B - MÉTHODES DE TRAVAIL

- I - Le cadre géographique
- II - Nos méthodes de travail

C - ÉTUDES STATISTIQUES

- I - Incidence de l'Hémoglobine S dans la population hospitalière des services de médecine et de pédiatrie
- II - Distribution ethnique des 442 malades testés, dont 118 drépanocytaires
- III - Répartition des groupes sanguins du système A-B-O

D - PRÉSENTATION DES OBSERVATIONS CLINIQUES

- I - Manifestations cliniques de l'homozygotisme
- II - Manifestations cliniques de l'hétérozygotisme
- III - Association drépanocytose-hémoparasites : problème du paludisme.



-  Néanderthaliens de Forêt
-  Néanderthaliens de Steppe
-  Néanderthaliens de désert

CARTE I – Peuplement de l’Afrique au Paléolithique

A - L'ANTHROPOLOGIE AFRICAINE ET LA DRÉPANOCYTOSE

I - LES IDÉES ACTUELLES SUR LE PEUPLEMENT DE L'AFRIQUE

1 - Les migrations néanderthaliennes

L'étude de l'outillage lithique permet de scinder les néanderthaliens africains qui vécurent de (—) 50 000 au néolithique, en trois groupes : de désert, de steppe et de forêt (carte 1). Aucun crâne de ce dernier groupe n'a été retrouvé, le milieu n'étant pas favorable à la conservation ; de même, est-on dans l'ignorance de la façon dont il se rattache aux deux autres. Par contre, le groupe des steppes semble être parti d'Asie et avoir gagné l'Afrique en abordant sa côte orientale ; il se maintient très longtemps (néolithique) et probablement jusqu'à l'arrivée des Boschimans. Quant au groupe désertique, parti de la même aire, il pénétra dans le continent africain par l'isthme de Suez et longea la Méditerranée pour finalement peupler une grande partie du Sahara, où seuls les immenses lacs intérieurs du Sud arrêtaient sa progression et l'empêchèrent d'entrer en contact avec le groupe forestier. Ce groupe du désert se maintiendra jusqu'au Néolithique, et il en sera de même pour le groupe des steppes.

2 - Les migrations des populations actuelles (Néolithiques)

Si les restes osseux à caractères négritiques, trouvés à KANAN et KANJERA près du lac Victoria, ont bien l'âge qu'on leur assigne, ils constituent les restes les plus anciens d'homosapiens africains.

Il faut ensuite laisser s'écouler plusieurs dizaines de milliers d'années pour retrouver d'autres restes osseux : ceux de l'Ibero-Maurusien d'Afrique du Nord.

Un peu plus tard, s'effectue un mouvement qui va mettre en place les boschimans qui vivent actuellement en Afrique du Sud. Cette population a longtemps été considérée comme autochtone ; en fait, on sait que ses ancêtres venaient du Nord comme en témoigne les découvertes de crânes paléolithiques qui jalonnent son itinéraire. Les Boschimans auraient trouvé en Afrique du Sud d'autres homo sapiens africains à caractère « australoïdes ». Ethnologiquement, les survivances de la civilisation boschimane se retrouvent en Afrique orientale.

En l'an (—) 8000 apparaît au Maghreb un groupe nouveau d'origine inconnue, c'est le groupe CAPSIEN. Les crânes qui en sont connus montrent qu'il s'agit de méditerranéens porteurs de certains caractères négroïdes (mélange de Méditerranéen et de Noir) On retrouve cette même race au Kenya. Ce groupe capsien se caractérise par son outillage particulier.

Au méso-néolithique

a) 3 grands courants de migration sont caractérisés par leur outillage (Carte 2)

. Les Néocapsiens effectuent une poussée vers le Sud

. Partis du centre ou d'un relais, situé autour de Khartoum, des Noirs, chasseurs, pêcheurs et potiers, se déplacent vers l'ouest et pénètrent au Sahara (alors plus arrosé que de nos jours) et dans la zone sub-saharienne (alors riche en cours d'eau), ils présenteraient les caractères bantous. Au cours de ces deux mouvements migratoires, les derniers Néanderthaliens sont absorbés ou anéantis.

. Une dernière migration, dite « Soudanienne », part d'un berceau inconnu, elle est munie d'un outillage forestier et progresse elle aussi d'Est en Ouest comme la précédente.

b) à côté de ces trois grands courants, quelques éléments méritent de retenir l'attention :

. La migration vers le Sud de pasteurs d'origine sud-orientale qui sont les ancêtres du groupe actuel des Peuhls.

. Le désert se formera et l'utilisation du cheval permettra aux Garamantes et aux Libyco-



- ① Migration néo-capsienne
- ② Migration proto-bantoue
- ③ Migration soudanienne
-  Bedja

CARTE 2' – Mouvement des Populations au Néolithique

Berbères de s'enfoncer vers le Sud et de refouler les Noirs Sahariens de la partie occidentale qui se mêleront alors aux populations de la vague soudanienne. Par contre, les Noirs du Sahara Oriental (actuel Tibbou) s'accrocheront au Tibesti et repousseront toutes les attaques.

Ajoutons qu'au Prédynastique (-) 4000 à (-) 3000 la population de Basse Égypte était composée de Méditerranéens alors que celle de Moyenne et Haute Égypte comprenait 60 % de Noirs et de Métis.

En (-) 2000 un peuple venant d'Arabie se fixe entre le Nil et la Mer Rouge ; ce sont les ancêtres des actuels BEDJA.

. Un peu avant l'ère chrétienne, un autre groupe, celui des pasteurs hamitiques, va descendre vers le Sud et donner naissance aux Hottentots.

Enfin, c'est au début de l'ère chrétienne que se place la descente des Bantou vers le Sud. Partant d'un centre qui demeure discuté, Tchad ou frontière Cameroun-Niger, ils se scindèrent au niveau du cours moyen du fleuve Oubangui ; certains atteignirent le cours inférieur du fleuve Congo, d'autres pénétrèrent en Rhodésie pour remonter ensuite en Afrique Orientale et y absorber la population locale de type hamitique, d'autres encore descendirent vers le Sud et occupèrent l'Afrique Australe, refoulant, ou absorbant les éléments boschimans préexistants.

II - DONNÉES FOURNIES PAR L'ÉTUDE DES HÉMOGLOBINOSES AFRICAINES : ET EN PARTICULIER DE LA DRÉPANOCYTOSE.

Après la découverte de la tare drépanocytaire chez les Noirs des États-Unis, il fut admis que cette hémoglobinopathie, venue d'Afrique, était le propre des mélanodermes (c.f. historique) car elle fut retrouvée en forte proportion sur le continent africain. La répartition très inégale de la tare parmi les Noirs d'Afrique amena cependant à considérer qu'elle n'était pas un caractère primitif de la « race noire ».

Depuis l'identification par H. LEHMANN et L. CUTBUSH (179), en 1952, d'un important foyer chez les Indiens Veddites (34 % de drépanocytaires) d'autres foyers ont été découverts parmi des populations diverses, en particulier, chez les Juifs Yéménites, au cœur de la Béotie en Grèce (15 à 17 %), chez les Turcs méridionaux, les Eti (13 %) et, à des taux moindres, sur le pourtour du bassin méditerranéen : Italie méridionale et Sicile (1,6 %) Tunisie (2 %), Algérie (2,8 %). La péninsule Ibérique et le Portugal sont également intéressés mais les taux de positivité sont faibles et n'atteignent pas 1 %. La tare est enfin présente dans la population négroïde côtière, d'origine Véd dite, de la grande île de Madagascar.

La répartition de la drépanocytose dans les différentes régions de la mosaïque des états africains est déconcertante. On peut cependant dégager quelques zones de dispersion.

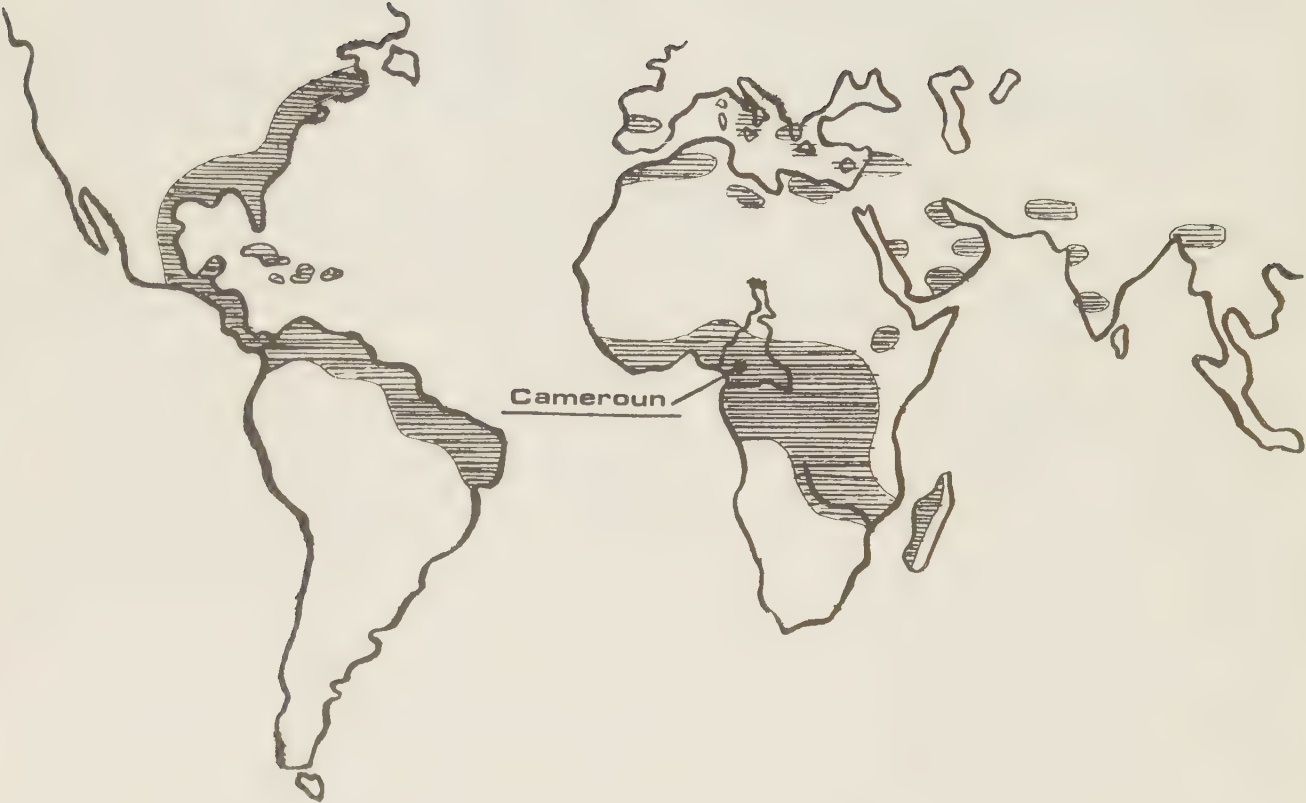
. Le foyer le plus dense correspond à l'Afrique centrale et couvre notamment le Congo Kinshasa et le Sud Cameroun.

. A partir de ce foyer, les taux diminuent en direction de l'Ouest (ce qui serait en rapport avec un amenuisement progressif de la migration des noirs du mésolithique), en direction du Sud, (apport boschiman important) et enfin de l'Est (apport hamitique important). Cependant les taux de la côte orientale sont plus élevés que ceux de l'Afrique occidentale, et l'existence de taux assez élevés chez les Peuhls est inattendue.

. On a donc une impression de « dilution », de métissage, qui se rapproche des taux observés dans les groupes métissés que sont les Noirs des États Unis, les Noirs de l'Amérique du Sud et les populations d'Amérique Centrale.

Deux théories tentent d'expliquer la répartition de la tare :

- la théorie de l'ologénèse suppose l'apparition spontanée de la tare sans que les différents foyers répartis dans le monde présentent entre eux des connections. Cette hypothèse pourrait expliquer la dissémination fantaisiste de la tare et la participation des ethnies de race blanche.
- à l'opposé, la théorie classique de H. LEHMANN (180) invoque les migrations



CARTE 3 – Régions à haute fréquence de l'hémoglobine S

séculaires qu'a connues l'Afrique et que nous avons étudiées dans la partie anthropologique.

Si l'on peut admettre un certain coefficient de métissage entre blancs et noirs, sur les pourtours de la Méditerranée, il faut chercher une autre explication pour les importants foyers indiens ou arabes. Le caractère génétique de la tare ne faisant aucun doute l'hémoglobinopathie aurait eu pour berceau les peuplades méridionales de la péninsule indienne. Comme nous l'avons étudié dans la partie anthropologique au cours de la préhistoire, les courants migratoires se sont acheminés vers l'Ouest et ont fait une halte dans le Sud de la péninsule Arabe avant de traverser la Mer Rouge et d'envahir le continent Africain vers le pourtour méditerranéen, l'un vers la Turquie, la Grèce et le Sud de l'Europe, l'autre vers l'Égypte et le Maghreb (carte 1). La théorie de H. LEHMANN (180) si elle est beaucoup plus satisfaisante que celle de l'ologénèse soulève de nombreux problèmes dont l'étude nous entraînerait hors du cadre de notre travail. Il est cependant certain que les aléas des migrations humaines préhistoriques sont difficiles à reconstituer. Il paraît probable que les migrants qui ont introduit l'Hémoglobinopathie S ont parcouru des itinéraires tels que la distribution africaine de la tare n'est pas homogène.

L'étude du gène S donne des résultats superposables à ceux que donne l'étude du chromosome cDc ou Ro. Les taux élevés se trouvent en Inde méridionale et chez les Veddites du Yémen. De même, la répartition anthropologique de l'enzymopénie en G-6-P-D donne des résultats concordants, mais les corrélations qui peuvent exister entre l'Hémoglobinopathie S et l'enzymopénie ne sont pas complètement connues.

Signalons enfin qu'en Afrique on trouve une autre hémoglobinopathie majeure qui pose des problèmes anthropologiques : il s'agit de l'hémoglobine C.

III - DISCUSSIONS

Après cette étude anthropologique combinée avec celle de la répartition de la tare drépanocytaire, nous pouvons admettre que, sur un plan général, la théorie de LEHMANN sur le peuplement de l'Afrique est la plus séduisante. Cependant le fait de trouver dans certaines régions, appartenant au même courant migratoire, des tribus au sein desquelles le pourcentage de la tare est très faible pour les unes ou très important pour les autres, alors qu'on s'attendrait à avoir une distribution homogène, s'expliquerait pour certains auteurs par l'endogénie, et, peut-être pensons-nous, la polygamie et le mariage entre individus de la même tribu contribuent-ils à maintenir la fréquence de la tare à son taux initial.

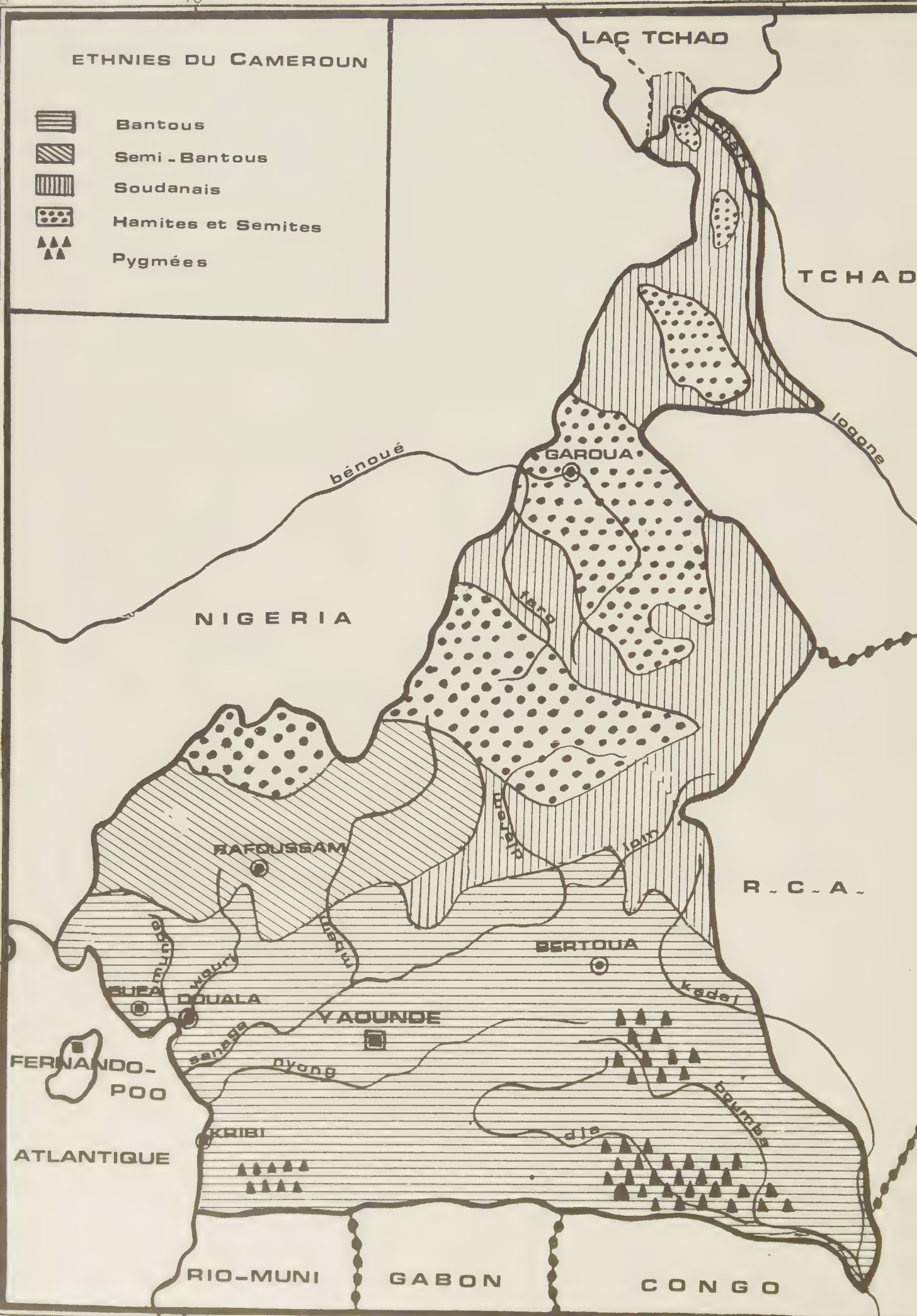
Pouvons-nous espérer à une diminution de la fréquence de la tare ? et quels sont les facteurs qui y contribueraient ? La discussion de ces questions particulièrement importantes trouvera sa place à la fin de notre travail dans le chapitre consacré au traitement de la drépanocytose.

10°

16°

ETHNIES DU CAMEROUN

-  Bantous
-  Semi-Bantous
-  Soudanais
-  Hamites et Semites
-  Pygmées



10°

16°

B - MÉTHODES DE TRAVAIL

I - LE CADRE GÉOGRAPHIQUE (carte 4)

— Située au cœur de l'AFRIQUE, au fond du golfe de Guinée, la République unie du CAMEROUN a souvent été qualifiée «d'AFRIQUE en miniature» : Sa superficie est de 465-500 km² pour une population de 5.800.000 habitants seulement. De forme grossièrement triangulaire, le CAMEROUN s'étale en hauteur entre le 2⁰ et le 14⁰ de latitude nord et offre non seulement une végétation allant graduellement de la forêt tropicale équatoriale à la steppe des bords du lac Tchad avec la succession des climats correspondants, mais aussi les variétés de toute la faune africaine.

— L'épopée de l'homme au CAMEROUN rejoint l'épopée de l'homme en AFRIQUE : le CAMEROUN est le lieu de regroupement des peuples, des religions et des civilisations d'AFRIQUE, en même temps que son histoire en fait le lieu de rendez-vous où ceux qui ont fait l'Occident se sont côtoyés sans heurts. On rencontre au CAMEROUN trois grandes zones culturelles, une zone soudanaise au nord, une zone bantou au sud, et entre les deux le trait d'union des semi-bantou. D'autres éléments, hamites ou même sémites au nord et à l'ouest pygmées au sud, ont été en grande partie absorbés ou assimilés par les zones soudanaise et bantou.

— YAOUNDE la capitale de la république unie du CAMEROUN est une ville intérieure située au cœur de la zone bantou qui compte 190.000 habitants. Cette population comme celle de toute capitale est hétérogène quant aux origines ethniques.

— L'hôpital central de Yaoundé a servi de cadre pour notre étude ; c'est le seul grand hôpital de la région du Centre-Sud du CAMEROUN qui regroupe une population de 1.100.000 individus environ.

. Cet hôpital d'une capacité de 500 lits comprend : un service de chirurgie, un service de médecine générale et de pédiatrie, une importante maternité, des services spécialisés ; d'importantes annexes pneumophtisiologique et neuro-psychiatrique sont rattachées à cet hôpital. Ce Centre hospitalier reçoit depuis quelques années des étudiants du C.U.S.S. (Centre Universitaire des Sciences de la Santé) ainsi que des stagiaires internés venue des universités étrangères.

— Hormis les patients de la ville de Yaoundé, des évacuations sanitaires provenant des hôpitaux secondaires et des dispensaires situés sur un rayon de 100 à 150 km (parfois davantage) autour de Yaoundé, constituent la population hospitalière. Un nombre important de patients issus de ce même périmètre arrive à l'Hôpital par leurs propres moyens. Seuls les malades dont l'état nécessite une surveillance médicale en milieu hospitalier sont hospitalisés, les autres étant traités à titre externe.

— L'enquête générale que nous avons effectuée s'étale sur une période de quatre mois (novembre 1971 à février 1972) et concerne uniquement les services de médecine et une partie du service de pédiatrie. Nous avons suivi plus particulièrement au cours de leur séjour hospitalier les malades drépanocytaires dont nous présentons les observations au chapitre clinique. Dans certains cas heureux nous avons pu procéder à une enquête familiale complète sur le plan hématologique (falciformation) et biochimique (détermination hémoglobinique).

— Dans cette vaste région du Centre-Sud où l'étranger est presque dérouté par la multiplicité des tribus, mais où les Camerounais retrouvent des dialectes apparentés, voici que l'étude d'une maladie génétique nous apporte la preuve de l'unicité du patrimoine génétique qui s'est perpétué à travers l'histoire du peuple africain. Puissions-nous espérer que, conscientes de l'ampleur du fléau, les autorités responsables se penchent davantage sur ce problème afin de prendre les décisions qui s'imposent au niveau de la santé publique.

II - NOS MÉTHODES DE TRAVAIL

1 - Tests de falciformation : Nous avons utilisé la technique de G.A. DALAND et W.B. CASTLE (81) qui réalise un test de falciformation sensibilisé. Nous piquons dans la pulpe d'un doigt à l'aide d'un vaccinostyle. La goutte de sang obtenue par légère pression, est recueillie sur une lame puis mélangée soigneusement à une ou deux gouttes d'une solution fraîche de métabisulfite de sodium à 2 % (cette solution que nous renouvelons tous les 4 ou 5 jours environ est gardée au réfrigérateur après chaque séance de travail) ; une lamelle est ensuite appliquée au dessus du mélange, les bords sont épongés avec du papier buvard, et nous terminons en lutant la préparation avec du vernis à ongles. La falciformation lorsqu'elle est positive, se fait en cinq à vingt minutes et elle est observée au microscope optique au faible puis au fort grossissement.

Les drépanocytes sont allongés et mesurent 15 à 20 microns, ils sont en forme de faux, de croissant, de navette ou de grain d'avoine ; leurs extrémités émoussées ou pointues sont souvent prolongées de filaments plus ou moins longs. Ils peuvent être ainsi triangulaires ou étoilés réalisant des aspects que l'on a qualifié en feuilles de houx, en feuilles de vigne, en oursins ou en nageoires de poisson ; d'autres échappent à toute description.

On peut fixer définitivement au formol les hématies morphologiquement anormales et toutes les formes de transition entre l'hématie normale et le drépanocyte deviennent visibles sur une même lame. La proportion des éléments falciformes apparus lors des tests n'est pas la même selon qu'il s'agit de la forme hétérozygote ou de la forme homozygote de la maladie ; ce qui correspond d'ailleurs aux incidences cliniques.

— Dans la forme hétérozygote, la falciformation est partielle et d'apparition relativement lente ;

— Dans la forme homozygote, au contraire, le phénomène est rapide, et la falciformation se produit sur la totalité des hématies.

Ce test présente un grand intérêt pratique en milieu africain ; il permet de tester un important échantillonnage de malades en un temps relativement court : le nom de chaque malade étant préalablement inscrit sur la lame, il n'y a pas de risque d'erreur sur l'identité du malade et surtout en cas de doute quant à la positivité du test l'opérateur peut recommencer immédiatement l'épreuve. Ce test est fidèle lorsqu'il est exécuté dans de bonnes conditions et pour notre part sur 442 malades testés nous n'avons eu que quatre tests de falciformation faussement positifs chez des sujets à hémoglobine A après électrophorèse. En fait le test de falciformation n'est qu'une épreuve préliminaire en vue de l'étude biochimique de l'hémoglobine des malades suspects.

D'autres techniques permettent la mise en évidence des hématies falciformes.

— La technique de I.J. SHERMAN (227) ou test de falciformation non sensibilisé : du sang est recueilli dans une seringue, à l'abri de l'air sous une couche de vaseline et il est fixé immédiatement à l'aide d'une solution formolée : 30 à 60 % des hématies du sang artériel présentant alors une morphologie qui évoque celle des drépanocytes. Cependant le diagnostic de drépanocytose ne doit jamais être porté sur la simple lecture d'un étalement coloré de sang ou de moëlle : il faut faire des tests de falciformation provoquée. Il convient de signaler qu'en dehors de l'Hémoglobine S, on peut remarquer la présence d'Hématies spontanément falciformées au cours d'autres hémoglobinopathies : hémoglobine I, hémoglobine γ^4 , hémoglobine C GEORGETOWN.

— Le test de V.E. EMMEL (103) c'est un test de falciformation sensibilisé. Une goutte de sang est diluée dans la solution physiologique, on recouvre d'une lamelle et on lute à la paraffine ou à la vaseline avant de placer la lame à l'étuve à 37°. La lecture se fait au bout de deux heures, six heures, huit heures ...et le résultat final est confirmé après 24 heures.

— Parmi les autres tests de falciformation, nous ne citerons que « l'Automated dithionite test » et « l'Automated urea-dithionite test » décrits par R.M. NALBANDIAN et COLL (212) tests rapides et peu coûteux qui permettent la détection de l'hémoglobine S et d'autres hémoglobines anormales différentes de celle-ci.

2 - Étude biochimique

a) Prélèvement de sang

Le sang est recueilli sur anticoagulant, héparine par exemple (1 goutte pour 5 ml)

b) Préparation de la solution d'hémoglobine

Nous avons préparé nos solutions d'hémoglobine à l'Institut Pasteur de Yaoundé (service de Chimie) dont nous remercions le Directeur qui a bien voulu mettre à notre disposition tout l'appareillage nécessaire à nos manipulations :

On pratique une centrifugation préliminaire pendant 5 mn à 2500 tours/mn. Le plasma ainsi que la couche de globules blancs sont éliminés par aspiration à la trompe à vide. On remet les hématies en suspension dans 4 à 5 volumes de solution de chlorure de sodium 0,15M, on centrifuge pendant 5 à 10 mn et on élimine le surnageant. On répète l'opération 3 fois.

On hémolyse les hématies ainsi lavées en présence d'eau distillée et de toluène (1 vol. de globule, 1 vol. d'eau, 0,5 vol. de toluène) agiter vigoureusement le mélange. Si possible laisser pendant une nuit au réfrigérateur à + 4° C et centrifuger pendant 20 mn à 5000 tours/mn. Les couches supérieures de toluène et de stromas sont éliminées par aspiration. La solution d'hémoglobine est centrifugée à nouveau pendant 15 à 20 mn dans un tube propre ou filtrée pour obtenir un hémolysat parfaitement limpide.

Déterminer la concentration hémoglobinique de la solution par une technique colorimétrique. Elle est généralement voisine de 10 g pour 100 ml.

c) Techniques utilisées dans nos essais

Électrophorèse sur acétate de cellulose gélatinée (cellogel) à pH 9,2 :

Les électrophorèses ont été effectuées dans le laboratoire de biochimie pathologique de Mr. le Professeur M. PAGET à la Faculté Libre de Médecine de LILLE.

Principe

— Séparation à pH 9,2 des hémoglobines dont l'anomalie se traduit par une charge électrique globale différente de celle de l'HbA.

Matériel

— Tous les appareils permettant de faire migrer plusieurs échantillons sur une même bande peuvent convenir ainsi que les générateurs pouvant fournir 10 à 20 mA sous 300 volts.

— Papier Whatman 3 ou 3 MM

— Micropipettes de précision (2,5–10 µl)

— Acétate de cellulose (cellogel)

Réactif

Tampon 0,02 M (pH 9,2) :

. Véronal sodique 4,20 g

. Eau distillée q.s. p.l litre

Méthode opératoire

Faire toujours migrer en même temps une ou deux hémoglobines connues et l'échantillon à étudier.

Les bandes conservées dans le méthanol dilué au 1/3 sont plongées pendant 15 à 20 mn dans le tampon, essorées entre deux feuilles de papier filtre et tendues sur le support.

Les dépôts de 100 µg d'Hb (1 µl de solution à 10 %) sont faits sur la face mate de la bande.

De bonnes séparations sont obtenues très rapidement : en 2 heures, sous 200 volts (mesurés sur les supports) avec les bandes de 17 cm tendues sur les supports de 11 cm ; 45 minutes sous 250 volts avec les bandes de 12 cm tendues sur les supports de 8 cm.

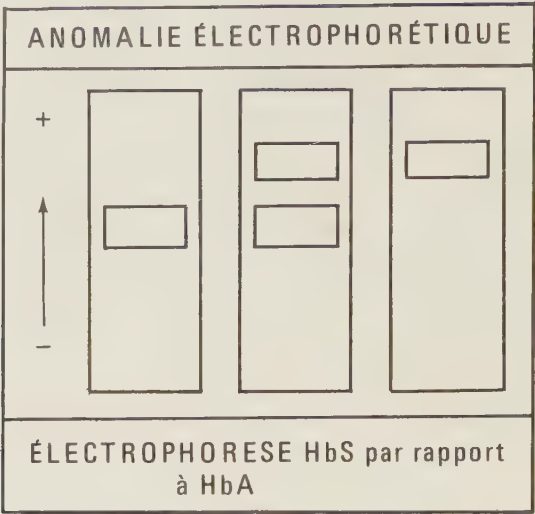
Nous avons employé la première méthode.

Coloration au vert de lissamine. Lavage par l'acide acétique à 5 p 100.

. Découper les bandes. Diluer le colorant par l'acide acétique à 80 % et doser au

spectrophotomètre les concentrations correspondantes.

Résultats : Fig. 16



Test de solubilité (détection de l'hémoglobine S)

Nous avons pratiqué ce test chez plusieurs sujets qui font l'objet de notre travail.

Principe :

La réduction des hémoglobines abaisse leur solubilité, dans le cas de HbS, cet abaissement est considérable (de 1000 à 1) en sorte que, dans des conditions appropriées, elle précipite seule.

Matériel :

Tubes jaugés à 10 ml.

Réactif :

- Hydrosulfite de sodium NaSO₄
- Solution tampon 2,8 M (pH 6,8) :
 - . Phosphate dipotassique 28,2 g (1,62 M)
 - . Phosphate monopotassique 16,0 g (1,18 M)
 - . Eau distillée q.s.p.....100 ml

Le mode opératoire en est simple :

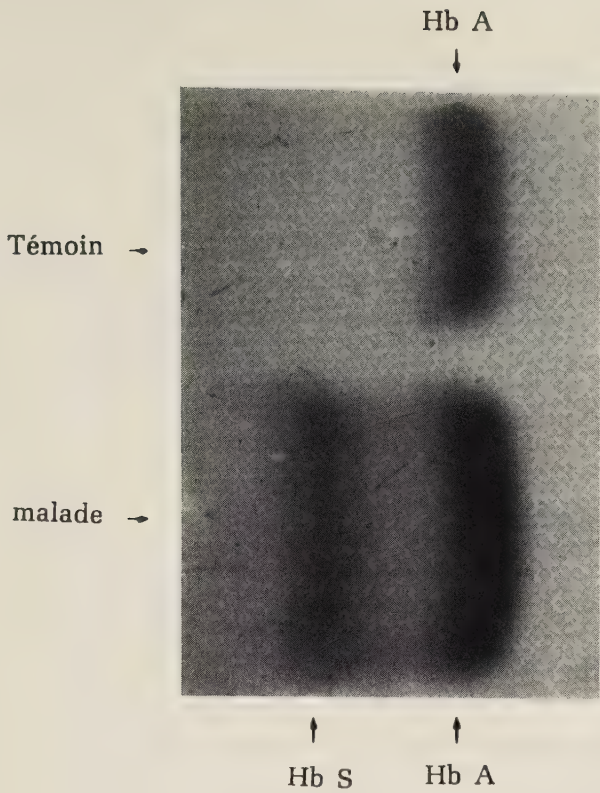
L'hémoglobine S précipite seule. Par filtration on obtient une solution qui permet un dosage colorimétrique (dosage avant et après traitement—).

Nous avons pratiqué chez un certain nombre de nos drépanocytaires hétérozygotes une détermination comparative du taux d'HbS par l'électrophorèse sur acétate de cellulose gélatinée à pH 9,2 d'une part et le test de solubilité d'autre part. Les résultats de cette étude comparative sont regroupés dans le tableau V :

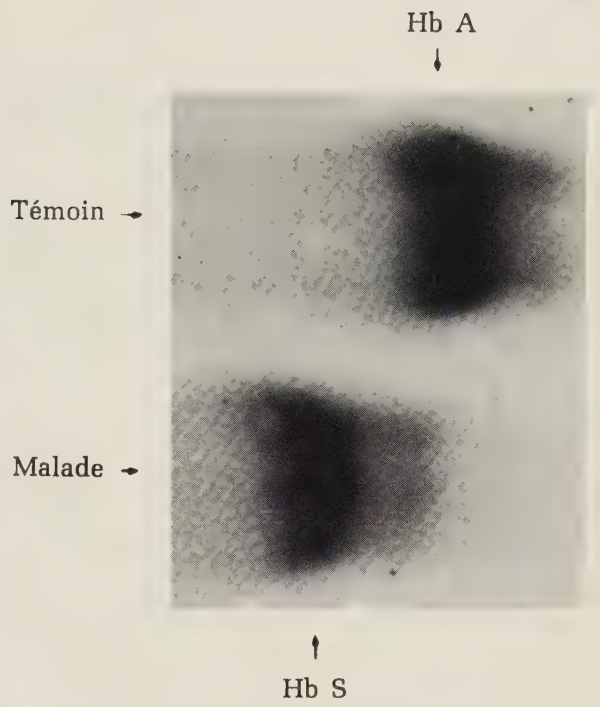
De cette étude biochimique des hémoglobines des drépanocytaires effectuée par électrophorèse sur cellogel dans toutes nos observations et, dans certaines, et à titre comparatif, par lecture colorimétrique du filtrat obtenu après précipitation de l'hémoglobine S réduite, nous pouvons formuler quelques conclusions et poser quelques questions d'intérêt indéniable.

1) Les pourcentages d'hémoglobine S chez les drépanocytaires appréciés par l'une et l'autre méthodes sont pratiquement concordants, les différences étant de l'ordre de 5 à 10 p 100 chez un même sujet ; (cf. le tableau V)

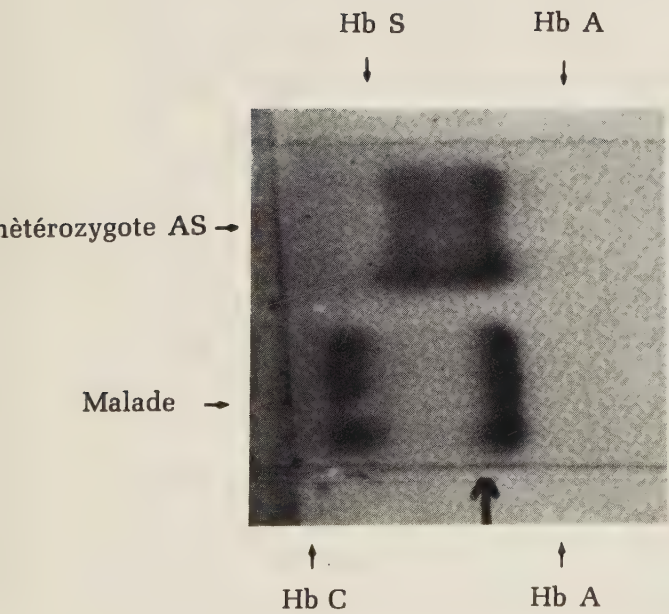
2) L'emploi simultané des deux méthodes permet dans certains cas d'accorder un crédit accru aux résultats obtenus par l'une ou l'autre de ces méthodes, et ceci est particulièrement évident pour les observations dans lesquelles le taux d'hémoglobine S trouvé chez un hétérozygote dépasse 50 p 100. Parmi les 84 drépanocytaires hétérozygotes testés, deux d'entre eux ont respectivement 77 p 100 et 72 p 100 d'hémoglobine S par électrophorèse sur cellogel, et 75 p 100 et 85 p 100 par lecture colorimétrique du filtrat obtenu après précipitation de l'hémoglobine S réduite.



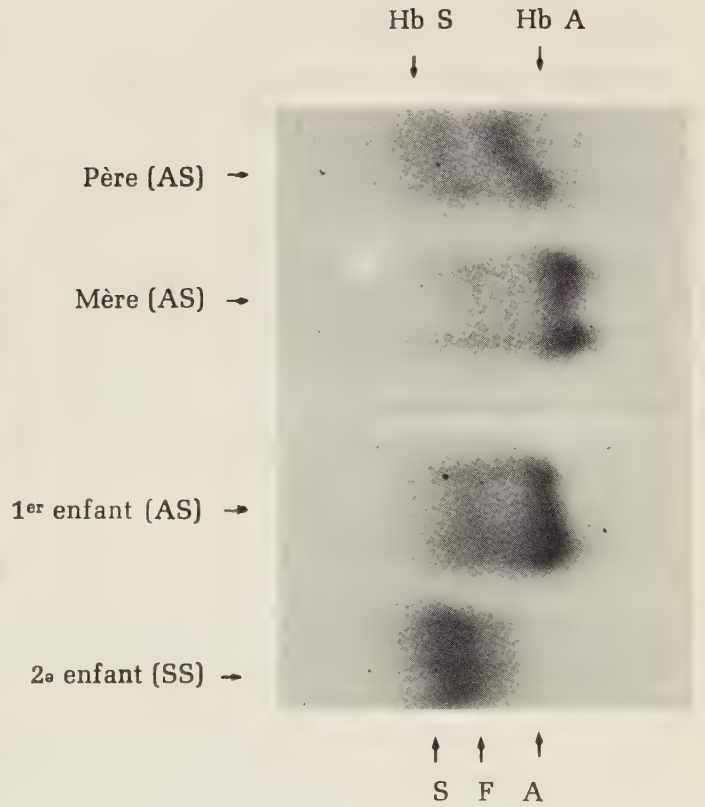
HETEROZYGOTE A S



HOMOZYGOTE S S



HETEROZYCOTE A C



Exemple d'une famille entière

MIGRATIONS ELECTROPHORETIQUES
DES HEMOGLOBINES PATHOLOGIQUES

Numéro de l'observation	Taux d'HbS en pourcentage	
	Par électrophorèse cellogel à pH 9,2	Par test de solubilité
n ^o 4	77	75
n ^o 5	72	85
n ^o 10	37	28
n ^o 11	38	51
n ^o 22	26	27
n ^o 23	39	39
n ^o 24	36	36
n ^o 25	37	36
n ^o 26	36	36
n ^o 27	32	36
n ^o 28	38	36
n ^o 29	44	36

Tableau V

— Une première question s'impose à l'esprit :
S'agit-il de deux homozygotes ayant reçu récemment une transfusion sanguine ? Notre réponse est négative ; les deux malades n'avaient pas reçu de traitement substitutif durant leur séjour à l'Hôpital ni dans les 4 mois qui précéderent leur hospitalisation, comme cent vingt jours représentent la durée de vie moyenne des globules rouges, le problème est donc résolu. D'autre part, l'homozygote ne synthétise pas d'hémoglobine A ; il peut synthétiser la seule hémoglobine S (c'est le cas habituel) , il peut aussi ne synthétiser que 80 à 85 p 100 d'hémoglobine S, les 15 à 20 p 100 restants étant soit de l'hémoglobine A2 associée ou non à l'hémoglobine D, et ce, en l'absence de toute tare thalassémique (alphathalassémie en particulier), or dans nos deux observations, il s'agissait bien d'hémoglobine A.

— Une deuxième question appelle une autre réponse :
S'agit-il de double hétérozygotes porteurs de la tare drépanocytaire associée à une autre anomalie hémoglobinique ? Nos propos précédents répondent négativement à cette interrogation.
Comment expliquer les cas de fort pourcentage d'hémoglobine S et de déficit partiel en hémoglobine A qui en est le corollaire. Pour nous, il serait imputable à un trouble de la régulation de la biosynthèse de l'hémoglobine A. Nos deux sujets seraient bien des drépanocytaires hétérozygotes chez lesquels une répression manifesterait partiellement son action lors de la biosynthèse de l'hémoglobine A, dont ce déficit serait compensé par une exagération de la biosynthèse de l'hémoglobine S, la répression n'agissant que sur un seul gène puisque l'électrophorèse ne révèle pas d'hémoglobine F ou d'hémoglobine A2.

On sait que le gène drépanocytaire est d'expressivité variable selon qu'il s'agit d'un porteur hétérozygote ou homozygote ; or dans nos deux observations les deux mutations sont interactives dans la mesure où la maladie s'accompagne dans ces cas précis d'un cortège de manifestations cliniques sur lesquelles nous reviendrons de façon détaillée au paragraphe consacré aux manifestations cliniques de l'hétérozygotisme.

En conclusion de cette étude biochimique de la drépanocytose, nous pensons qu'il existe une «forme intermédiaire de passage» entre l'hétérozygotisme classique et l'homozygotisme, forme au cours de laquelle l'exploration biochimique des Hémoglobines drépanocytaires révèle dans quelques cas heureux un pourcentage d'hémoglobine S supérieur à 50 p 100 chez l'hétérozygote .

C - ÉTUDES STATISTIQUES

I - INCIDENCE DE L'HÉMOGLOBINOSE S DANS LA POPULATION HOSPITALIERE DES SERVICES DE MÉDECINE ET DE PÉDIATRIE :

1 - Incidence générale

Nous avons pratiqué systématiquement du 1^{er} novembre 1971 au 29 février 1972 des tests de falciformation selon la technique de DALAND ET CASTLE sur 321 malades des deux sexes dans le service de médecine générale et sur 121 petits malades également des deux sexes dans le service de pédiatrie.

— 83 malades soit 25,85 % des malades adultes ont eu un test de falciformation positif.

— 35 enfants soit 28,09 % ont présenté une falciformation positive.

Pour l'ensemble, nous aboutissons au résultat global suivant : 26,47 % des malades testés systématiquement dans les services de médecine et de pédiatrie générale ont eu un test au métabisulfite de sodium positif.

2 - Tranches d'âge des malades hospitalisés

Le tableau VII montre les pourcentages de malades ayant eu un test de falciformation positif pour chaque tranche d'âge considérée :

— on note une grande proportion d'hospitalisation dans la tranche d'âge qui se situe en dessous de 5 ans, un peu plus du cinquième de l'ensemble des hospitalisés, 20,36 % dont 4,75 % ont un test de falciformation positif.

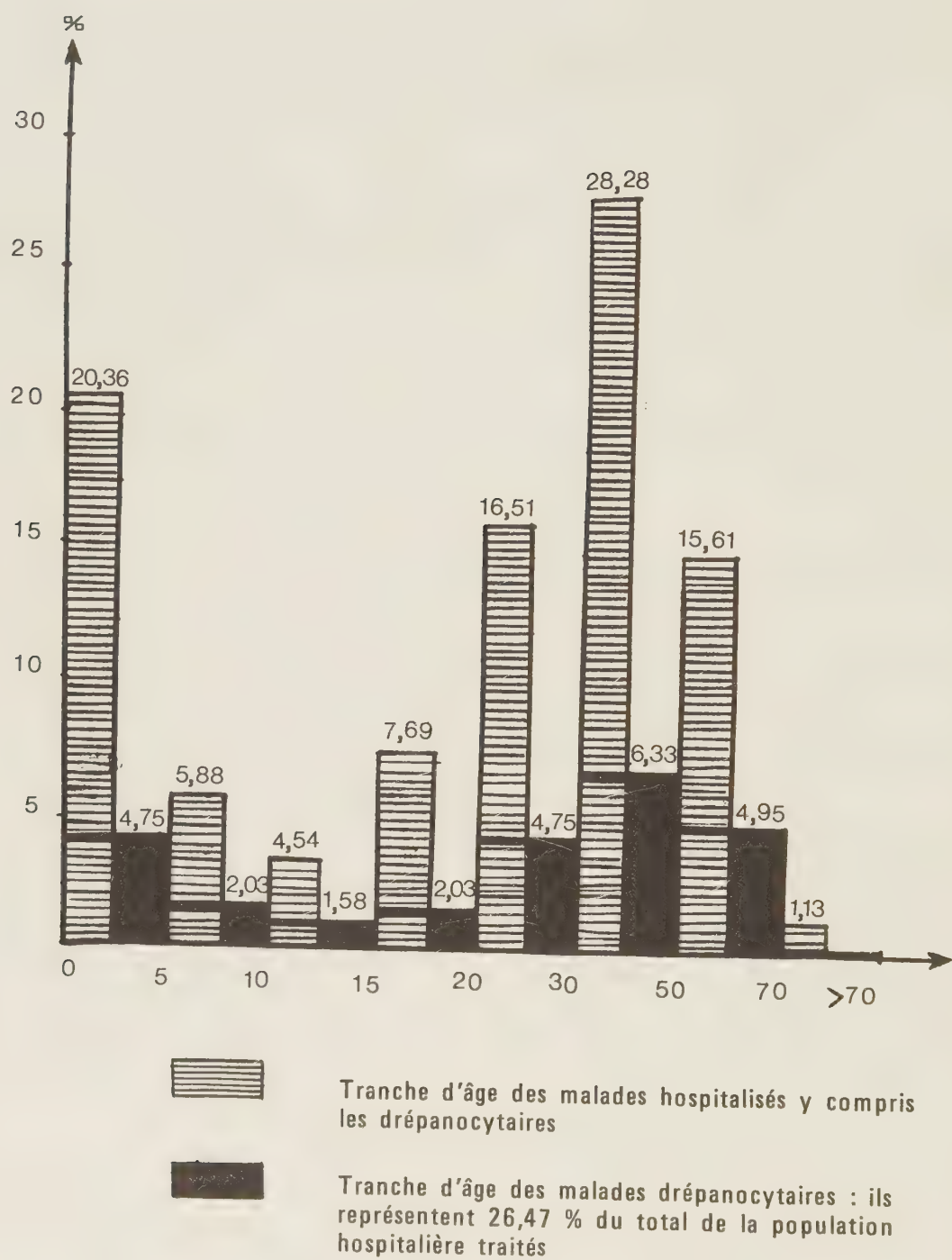
— la proportion des drépanocytaires est d'environ 1/4 du total des malades pour la plupart des tranches d'âge considérées, résultat en accord avec le chiffre global de 26,47 % ; cependant au vue du tableau VI il est intéressant de faire une exception pour les tranches d'âge de 5 à 10 ans et de 10 à 15 ans, pour lesquelles le rapport est plus grand, avoisinant 1/3.

— la tranche d'âge comportant la plus forte proportion d'hospitalisation se situe entre 30 et 50 ans; en effet on dénombre dans cette tranche d'âge un peu moins du tiers de l'ensemble des sujets hospitalisés 28,28 % dont 6,33 % présentent une falciformation positive.

— l'hospitalisation est rare après 70 ans ; il semblerait que ce soit là l'âge moyen de survie actuelle de nos vieillards.

3 - Tranches d'âge des drépanocytaires : Tableau VIIa.

Parmi nos 118 malades porteurs de la tare drépanocytaire l'étude électrophorétique montre que 68,5 % sont hétérozygotes contre 31,50 % d'homozygotes. Le pourcentage d'hospitalisation le plus élevé des sujets hétérozygotes (soit 22 % des porteurs de la tare) se situe dans la tranche d'âge comprise entre 30 et 50 ans ; alors que chez les homozygotes ce maximum (soit 13,50 % des porteurs de la tare) se situe entre 15 et 20 ans. Il convient de souligner dès à présent que la presque totalité des sujets homozygotes sont admis dans le service pour des manifestations cliniques de la drépanocytose, alors que chez les sujets hétérozygotes, le rattachement de certains symptômes à la drépanocytose n'a pu être fait qu'après la positivité du test de falciformation et la confirmation électrophorétique de l'anomalie hémoglobinique.



TABEAU VI : Incidence générale de HbS

En résumé (tableau VIIb), les manifestations cliniques sont à des taux presque identiques chez les homozygotes et chez les hétérozygotes jusqu'à l'âge de 15 ans; nous assistons ensuite à une dissociation complète des deux courbes et l'on constate que le taux maximum d'hospitalisation des homozygotes se situe entre 15 et 20 ans alors que cette tranche d'âge est la plus basse chez les hétérozygotes, qui ont leur pourcentage d'hospitalisation le plus élevé entre 30 et 50 ans.

Par ailleurs, il faut remarquer que nous n'avons aucun homozygote ayant atteint 30 ans alors que 35,58 % des hétérozygotes ont dépassé cet âge.

4 - Influence du sexe chez nos drépanocytaires

— 51,85 % des hétérozygotes sont du sexe masculin contre 48,14 % de sexe féminin.

— chez les homozygotes on observe l'inverse : 45,94 % sont du sexe masculin contre 54,05 % de sexe opposé.

Globalement il ne paraît donc pas y avoir prépondérance d'un sexe sur l'autre en ce qui concerne la fréquence générale de la tare drépanocytaire.

II - DISTRIBUTION ETHNIQUE DES 442 MALADES TESTÉS (dont 118 drépanocytaires (carte 4).

Comme le montre la représentation graphique (figure 17 : roue des pourcentages) la population bantou constitue la majeure partie des malades testés puisqu'à elle seule, elle représente un pourcentage de 84,8 % soit un peu plus des 4/5 de l'ensemble des sujets testés.

Les populations semi-bantou, et soudanienne ou autres, représentent le reste des malades soit 15,2 %.

1 - Distribution de la drépanocytose dans les sous-groupes de la population bantou du centre-sud.

Cette population bantou se compose dans notre étude des groupes Beti, Bassa, Mbam, Fang et côtier.

Dans notre travail, nous nous limiterons volontairement à l'étude des principaux sous-groupes au sein desquels nous avons pu tester au moins 40 malades.

— Dans le groupe Beti 300 malades ont été testés au total ; 77 sujets sont porteurs de la tare soit un pourcentage de 25,6 %. Dans ce groupe, les sous-groupes Ewondo et Eton constituent un échantillonnage statistiquement valable et leur étude donne les résultats suivants :

Sur 149 sujets Ewondo testés, 41 sont porteurs de la tare soit un pourcentage de 27 %. Quant au sous-groupe Eton, 98 des sujets ont été testés, 24 sont drépanocytaires soit un pourcentage de 24 %.

— Dans le groupe Bassa sur 43 malades testés, 18 sont porteurs de la tare ce qui représente un pourcentage de 41 %. Ce chiffre est élevé du fait que la plupart des enquêtes familiales que nous avons effectué se situent dans ce groupe Bassa. Nous estimons cependant que le pourcentage réel est compris entre 25 et 30 %.

— Dans le groupe du MBAM, nous avons testé 22 malades dont 4, soit 18 %, sont des drépanocytaires. Si l'échantillonnage de ce groupe du MBAM, nous paraît insuffisant, il l'est encore davantage pour les groupes côtier et Fang, aussi nous a-t-il paru inutile de les détailler.

2 - Distribution de la drépanocytose dans la population semi-bantou et Soudanienne du Centre-Sud .

Nous n'avons pas pu recueillir au cours de notre enquête, un échantillonnage statistiquement valable pour établir un pourcentage digne d'intérêt.

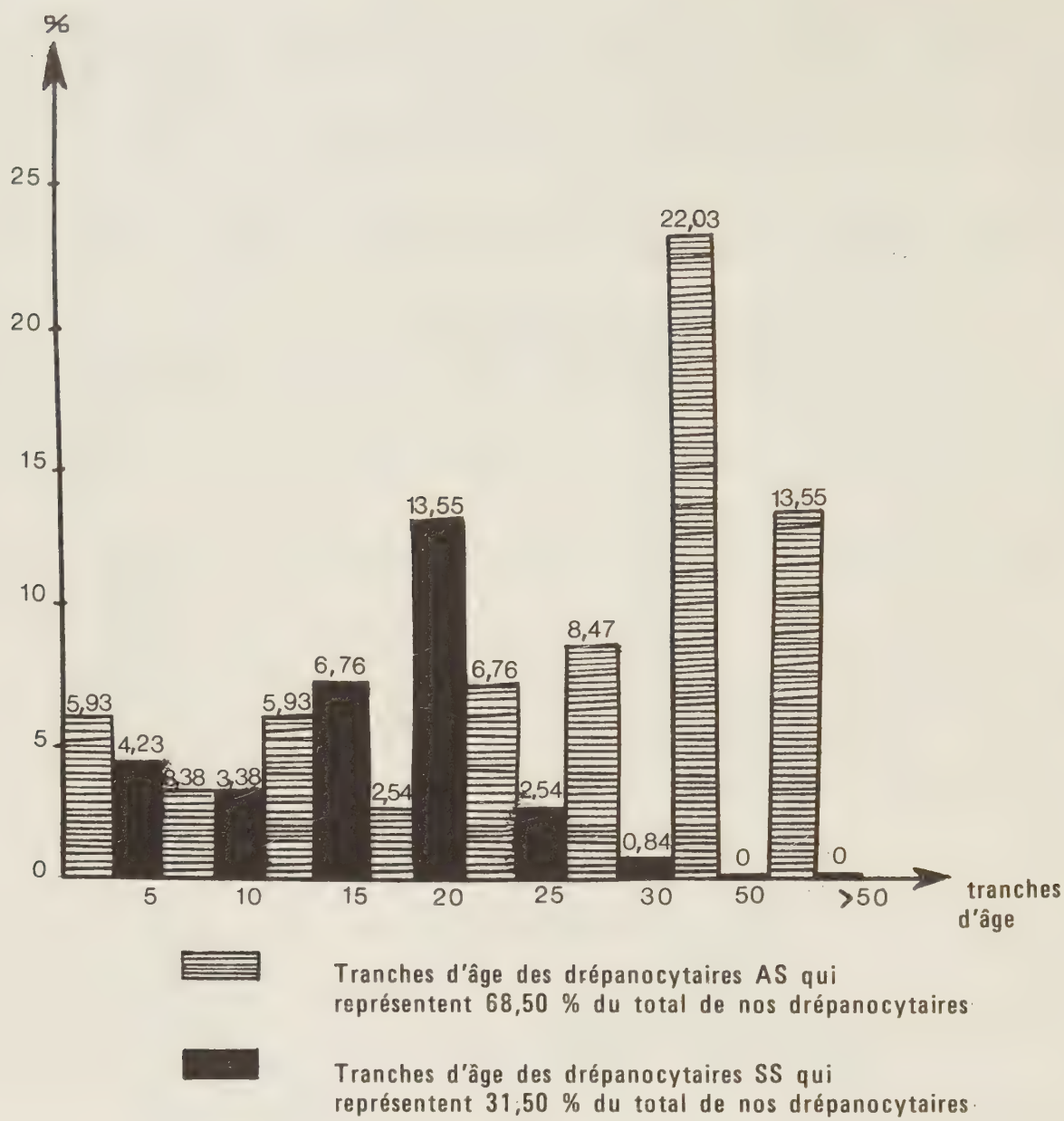


TABLEAU VIIa : Tranches d'âge des drépanocytaires

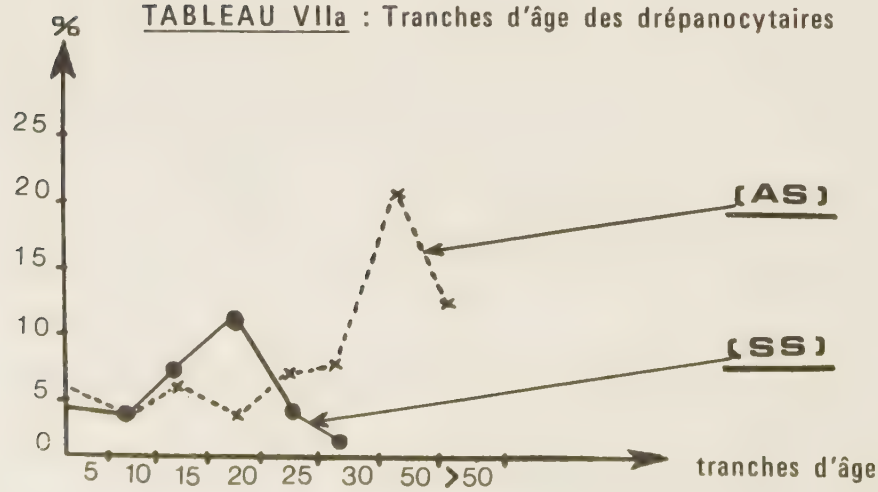


TABLEAU VIIb

Signalons cependant le travail de R. BECQUET et Coll (24) qui trouve un chiffre de 8 % sur 500 Bamiléké testés.

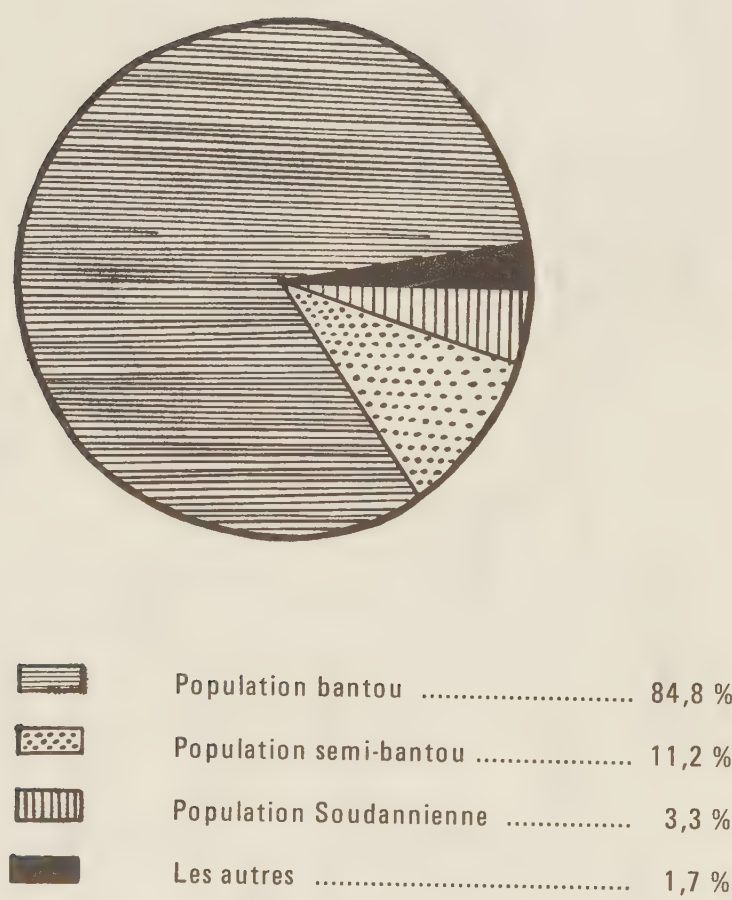


Figure 17 : La roue des pourcentages.

CARTE V : Populations Bantou et semi-bantou du Cameroun (Centre-Sud)

The map illustrates the distribution of Bantu and semi-Bantu populations in Central and Southern Cameroun. Key features include:

- Geographical Features:** The Cameroonian River (R. Cameroonian) flows through the center, with the Sangha River (R. Sangha) to the east. The border with the Republic of the Congo (R.C.A.) is to the north, and Gabon is to the east.
- Ethnic Groups and Regions:**
 - North:** BANGWA, BAMOUN, TIKAR, BABOUTÉ, KEMPÉRE, BAYA, KAKA, Bataré-Oya.
 - Central:** BAMILÉKÉ, BALOM, NGORO, YÉBÉKOLO, YÉSUM, MAKIA, BERTOUA, Nanga-Eboko, YÉBÉKOLO, YÉGONO.
 - South:** BASSA, EWONDO, NGOUMBA, BANÉ, BOLOU, FANG, BAKOKO, EDOA, ESÉKA, LOLODOUF, MABÉA, PIGMÉES, EBOLOWA, BATANGA, Kribi, BATANGA, FANG, NTDIMOU.
- Other Labels:** BAKOSSA, Nkongssamba, BAKAKA, MAAMEN, MBANG, BAFIA, BADINAN, YAMBASSA, SAA, ETON, MVELE, Douala, Yaoundé, Mbalmayo, Abong-Bang, Lomié, Mbang, Médjimé.

CARTE V : Populations Bantou et semi-bantou du Cameroun (Centre-Sud)

The map illustrates the distribution of Bantu and semi-Bantu populations in Central and Southern Cameroun. Key regions and populations include:

- Northwest:** BANGWA, MBO, BAKOSS, BAKWIRI, ABO, PONGO, EWODI, DOUALA.
- West:** BAMOUN, TIKAR, BABOUTÉ, NGORO, BALOM, BAMILÉKÉ, BANEN, MBANG, BAFIA, BADINAN, YAMBASSA, BABIMBI, ETON, MVELE.
- Central:** EWONDO, BASSA, EDOA, BAKOKO, EVOZOK, MABÉA, BATANGA, NGOUMBA, BANÉ, BOLOU, PIGMÉES, EBOLOWA, FANG, NTDJOU, FONG, BOULOU, PIGMÉES, BADJUE, PIGMÉES, ABONG-BANG, MEDJIMÉ, Mbang, KAKA, BATOURI, KAKA, BAYE, KEMPÉRE, BAMVÉLÉ, YÉBÉKOLO, YÉSUM, YÉBÉKOLO, YÉGONO.
- East:** Bataré-Oya, R.C.A. (République Centrafricaine).
- South:** Océan Atlantique (Atlantic Ocean).
- Border:** GABON.

[illegible][illegible]

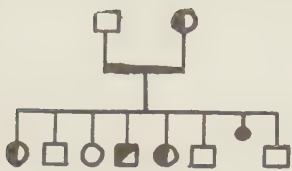
III - RÉPARTITION DES GROUPES SANGUINS DU SYSTEME ABO

Nous n'avons pu réunir qu'un petit nombre de déterminations de groupe sanguin, et cela peut surprendre chez ces malades pour lesquels les transfusions sont souvent indispensables. L'explication en est dans le fait que le transfert des malades d'un service à l'autre s'accompagne d'un transfert des dossiers et donc pour ces derniers de possibilités accrues de s'égarer, ce qui fut le cas pour une partie non négligeable des fichiers.

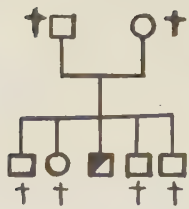
Du petit nombre d'observations que nous apportons, nous ne pouvons retenir que la fréquence particulière du groupe B chez les drépanocytaires (tableau VIII).

TABLEAU VIII - Répartition des groupes sanguins du système ABO

Groupe démographique	BANTOU					AUTRES		
Ethnie	Ewondo	Bassa	Eton	Boulou	Ngoumba	Bamoun	Foulbé	Bamiléké
Groupe Sanguin	Gr A	1 ♂ SS 1 ♀ AS 1 ♀ SS	1 ♀ AS		1 ♀ SS	1 ♀ SS		1 ♀ AS
	Gr B	1 ♂ AS 1 ♀ AS 2 ♀ SS	1 ♀ AS	1 ♀ AS				
	Gr O	1 ♂ AS 3 ♀ AS	1 ♂ AS 1 ♂ SS				1 ♀ AS	
Homozygote SS	1 ♂ 2 ♀	1 ♂ 3 ♀			1 ♀	1 ♀		
Hétérozygote AS	2 ♂ 4 ♀	1 ♂ 1 ♀	1 ♀	1 ♀			1 ♀	1 ♀

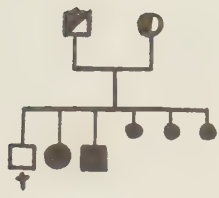


No 127



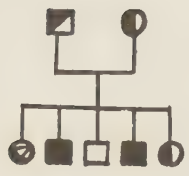
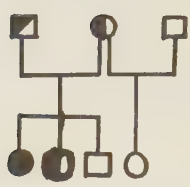
65

No 4



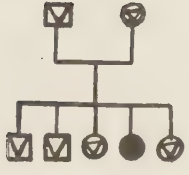
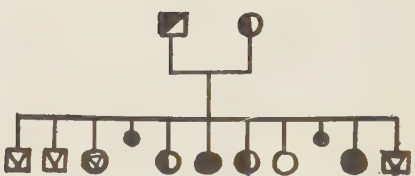
No 7

No 14



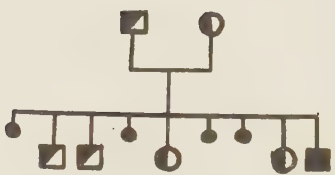
No 16

No 33



No 51

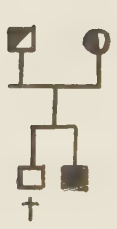
No 72



No 86



No 114



No 89

Légendes :



- Sujet de sexe masculin ou féminin à Hémoglobine normale AA
- Sujet de sexe masculin ou féminin taré (hétérozygote AS)
- Sujet de sexe masculin ou féminin taré (homozygote SS)
- Sujet de sexe masculin ou féminin non testé
- Avortement
- Décès

IV - CONSIDÉRATIONS GÉNÉTIQUES

La transmission de la tare selon le mode autosomique dominant est résumée dans le tableau suivant : (tableau IX).

CONJOINTS	NORMAL AA	HÉTÉROZYGOTE AS
Homozygote SS	Enfants 100 % hétérozygotes AS	Enfants 50 % hétérozygotes AS 50 % homozygotes SS
Hétérozygotes AS	50 % normaux AA 50 % hétérozygotes AS	25 % normaux AA 50 % hétérozygotes AS 25 % homozygotes SS
Double hétérozygote SC	50 % hétérozygote AS 50 % hétérozygote AC	25 % hétérozygotes AS 25 % hétérozygotes AC 25 % homozygotes SS 25 % double hétérozygote SC
Hétérozygote thalassémique (Th) (AA)	Hétérozygotes, thalassémiques (Th) (AA) Normaux AA	Hétérozygotes AS Thalassodrépanocytaires (Th) (AS)

Dans le cadre de notre enquête nous avons pu effectuer une enquête hématologique suivie d’une détermination hémoglobinique auprès d’un certain nombre de familles. La planche ci-après résume la transmission génétique de la tare dans 11 familles dont la majorité, voire la totalité des membres a pu être testée.

D - PRÉSENTATION DES OBSERVATIONS CLINIQUES

MATÉRIEL DE TRAVAIL

— La présente étude porte sur 118 observations cliniques que nous avons rassemblées à l'Hôpital central de Yaoundé durant une partie de notre stage pratique. A ces observations recueillies au Cameroun s'ajoutent 11 observations de sujets camerounais recueillies à Lille et que notre maître, le Professeur R. BECQUET a bien voulu nous confier pour compléter ce dossier.

— Il aurait été fastidieux de relater, même en les résumant, toutes nos observations, aussi les avons-nous divisées en deux groupes : les homozygotes d'une part, et les hétérozygotes d'autre part. Nous présenterons d'abord l'ensemble des manifestations cliniques de l'homozygotisme, avec un tableau récapitulatif ; ensuite le même schéma d'étude nous permettra d'exposer les manifestations cliniques de l'hétérozygotisme suivies d'une récapitulation dans un tableau. Enfin, nous traiterons dans un chapitre particulier, l'association drépanocytose-hémoparasitoses.

— Dans cette partie clinique, nous nous efforcerons d'exposer par ordre de fréquence décroissante les principales manifestations cliniques de la drépanocytose, telles qu'elles ressortent des observations que nous avons pu réunir, et non d'après la revue exhaustive de cette maladie dont nous avons fait une étude rapide au cours de l'historique de la drépanocytose.

Précisons enfin, que les études statistiques ayant trait à l'âge, au sexe, à l'appartenance ethnique et à l'incidence de la drépanocytose dans les groupes ethniques intéressés, viennent de faire l'objet du précédent chapitre.

LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'HOMOZYGOTISME

Nous avons regroupé dans ce chapitre 34 observations de malades, porteurs de la tare drépanocytaire à l'état homozygote et que nous avons suivi durant leur séjour hospitalier ; quatre autres malades ont fait l'objet d'une étude électrophorétique simple dans le cadre de l'enquête hématologique que nous avons effectuée dans les familles de drépanocytaires hospitalisées dans le service.

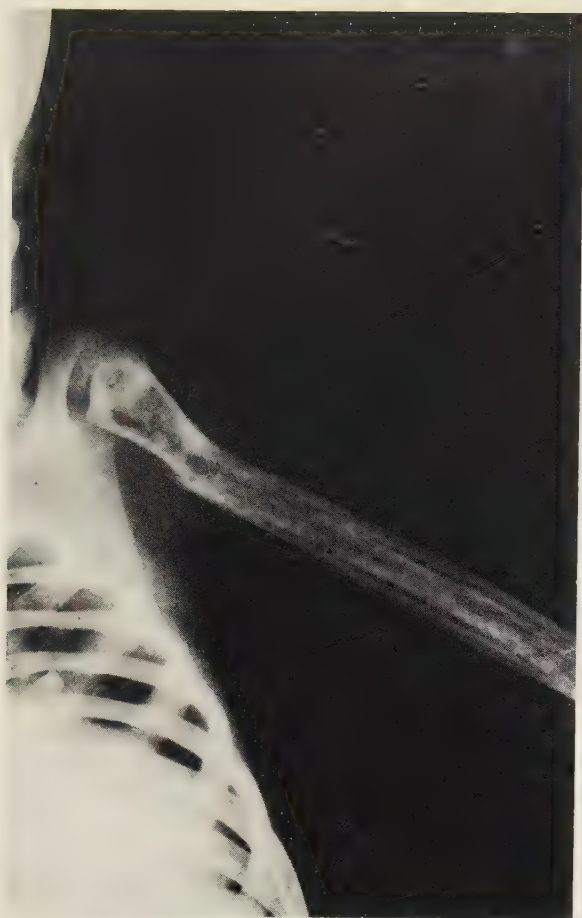
1 - Manifestations ostéo-articulaires

Elles sont de loin les plus fréquentes et leur expression clinique est variable : crises douloureuses articulaires, crises douloureuses osseuses pures, ostéolyses et ostéites.

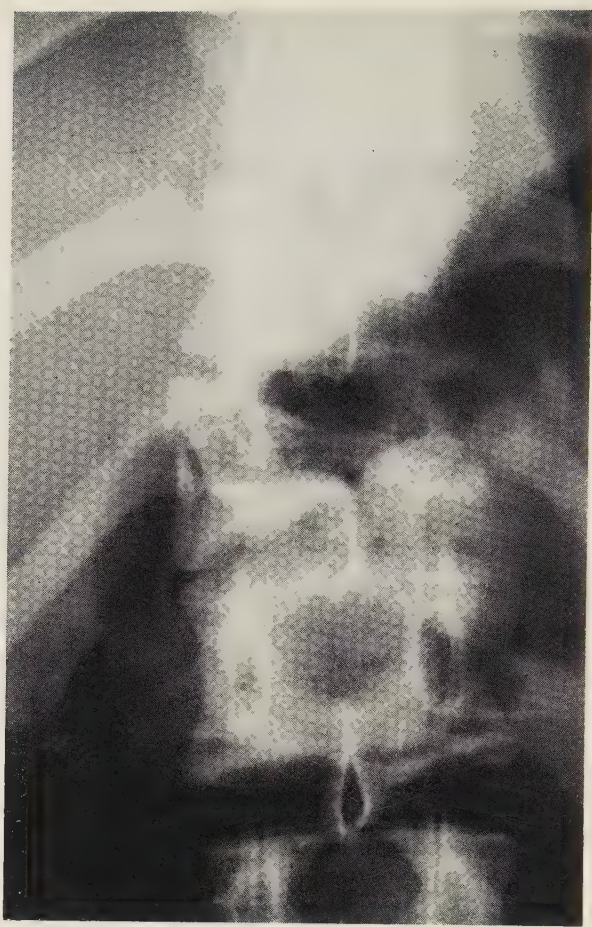
a) les crises douloureuses articulaires

Elles sont extrêmement fréquentes puisque nous les avons observées chez 26 de nos malades, soit dans 70 % des cas. Elles sont de survenue brutale, et le plus souvent l'interrogatoire ne permet pas de mettre en évidence une cause déclenchante ; certains malades invoquent un bain froid, d'autres un effort inhabituel. De topographie mono ou polyarticulaire, la douleur est, quelque soit sa localisation, la manifestation fonctionnelle majeure : impressionnante pour l'entourage du fait de l'impotence fonctionnelle, elle ne l'est pas moins pour le malade qu'elle cloue au lit en lui interdisant tout mouvement de l'articulation intéressée ; sa localisation est distale, surtout chez l'enfant : poignet, dos des mains, pied et médio-tarsienne, réalisant le classique « hand-foot syndrom » que nous avons observé chez la plupart de nos petits patients.

A l'examen physique, on note une tuméfaction inflammatoire et ferme de l'article intéressé, mais sans modifications importantes des téguments ; on note cependant une légère chaleur



1



2



3

LÉSIONS OSTÉO-ARTICULAIRES

locale. Chez les grands enfants et les adultes jeunes, nous avons observé certaines localisations de préférences : genoux, coudes et parfois hanches ; ici, le gonflement articulaire est plus discret mais la douleur est plus intense ; aussi voit-on le malade qui recherche une position antalgique qu'il ne trouve pas et qui s'agite dans son lit tout en se couvrant de sueurs profuses et même un grincement de dents au paroxysme de la douleur. La douleur irradie vers la région métaphysaire des os intéressés : et l'on observe souvent une myalgie d'accompagnement. Cette douleur est exacerbée par l'examen physique et la mobilisation passive et active arrache parfois des cris de douleur. Lorsque ce tableau clinique s'accompagne de fièvre comme nous l'avons observé chez certains de nos malades, il peut donner le change avec un rhumatisme articulaire aigu, mais dans cette dernière maladie, on parvient toujours avec un peu de patience à mobiliser passivement l'articulation ; il ne faut pas non plus faire la confusion avec certaines formes rares d'ostéomyélite distale à streptocoques bêta hémolytiques du groupe A. Dans tous les cas, l'examen physique fait avec patience, l'évolution du tableau clinique et surtout les examens biologiques complémentaires permettent de poser un diagnostic de certitude.

Ces crises douloureuses articulaires sont en rapport avec des microthromboses des vaisseaux périarticulaires : les hématies falciformées s'agglutinent plus facilement, il en résulte un infarctus passager dans le territoire intéressé. Sous traitement efficace, les douleurs disparaissent en 24 à 48 heures, elles durent évidemment plus longtemps sans aucun traitement, et enfin dans quelques cas rares, l'infarctisme est définitif et les dégâts articulaires sont plus importants donnant des séquelles à plus ou moins brève échéance.

b) crises douloureuses osseuses pures

Chez l'enfant jeune, il est difficile d'individualiser la localisation osseuse pure au cours des crises. Chez l'adulte, par contre, les douleurs peuvent se limiter à la région métaphysaire sans débordement vers la région articulaire. Le malade indique alors la topographie périossueuse de sa douleur. Nous en avons observé 4 cas chez de jeunes adolescents, soit 10 %. Les os longs sont les plus touchés. Comme dans les crises articulaires la douleur est le signe majeur cependant elle paraît moins intense que dans la localisation articulaire. Elle n'entraîne pas d'impotence fonctionnelle ; l'examen physique retrouve une tuméfaction discrète, la palpation est douloureuse, la peau n'est pas tendue et sa coloration est normale. Certains de nos malades présentaient des douleurs de la colonne vertébrale (rachis cervical, rachis dorso-lombaire), des côtes, ou même se plaignaient de douleurs de la mâchoire inférieure et des os de la main. Chez l'une de nos malades, cette algie de la mâchoire s'accompagnait d'un trismus important analogue à celui du tétanos : Dans les crises articulaires ou osseuses pures, la radiographie montre à côté d'images à type d'ostéoporose diffuse, un épaississement des os longs ; on observe parfois un aspect en « poils de brosse » du crâne.

c) l'ostéolyse et les ostéites

Les crises douloureuses articulaires et osseuses pures ont une pathogénie commune, la thrombose transitoire des vaisseaux irriguant les territoires intéressés par les hématies falciformées. D'une manière générale, le processus de falciformation est réversible lorsque la réoxygénation, l'hypotonie ou la baisse de température interviennent à temps. Il arrive, cependant, que les drépanocytes présentent une falciformation irréversible, c'est à dire qu'ils se figent dans la forme acquise après réduction de l'hémoglobine. Ce phénomène est important à connaître car il pourrait expliquer certains aspects sévères de la maladie tels que l'ostéonécrose qui deviendra une zone d'appel pour les germes à tropisme osseux.

Chez certains malades les crises ostéoarticulaires sont itératives, et, pourtant, les clichés radiologiques successifs ne mettent pas en évidence d'anomalie osseuse à type d'ostéolyse. Chez d'autres malades, par contre, au décours d'une crise ostéoarticulaire sévère et surtout en l'absence d'une thérapeutique urgente et efficace, le syndrome douloureux osseux prend une évolution traînante et d'autres signes viennent se greffer sur le tableau clinique initial :

Deux ordres de signes peuvent alors se manifester :

— Soit des signes d'atteinte ostéo-articulaire telle que la boiterie en dehors de tout signe infectieux fonctionnel ou biologique: Les examens radiologiques successifs mettent en évidence

des images d'ostéolyse. Quatre observations de nos malades soit 10 % sont une illustration de cette atteinte ostéo-articulaire postcritique ; deux d'entre elles concernent des adolescents de 18 ans porteurs d'une nécrose aseptique des deux têtes fémorales constituée en deux temps avec un intervalle de 8 à 12 mois entre les deux crises douloureuses ostéo-articulaires qui furent à l'origine de cette lyse osseuse. Les radiographies du bassin de nos 2 patients montrent des lésions des hanches droite et gauche portant à la fois sur le cotyle et sur les têtes fémorales qui sont complètement détruites. Une immobilisation plâtrée pratiquée dès la première crise n'avait pu neutraliser l'évolution de l'atteinte ostéo-articulaire vers la nécrose.

— Soit des signes cardinaux de l'infection ; on note alors une tuméfaction douloureuse des parties molles de la région avoisinante. La douleur est lancinante, permanente et exacerbée par la palpation de l'os sur toute sa longueur ; à ce niveau, la peau est tendue et luisante. Lorsque la collection purulente s'est constituée après quelques jours d'évolution, on note une diminution de la douleur. La ponction de cette collection ramène un pus chocolat bien lié dont l'examen bactériologique montre soit une salmonelle, soit un autre pyogène, staphylocoque doré en particulier. Les signes radiologiques sont ceux d'une ostéite ; ces signes peuvent évoluer, donnant des images mixtes avec aspect vermoûlu, en « sucre mouillé », siégeant sur les os longs des membres. Nous avons observé chez nos malades 3 cas d'ostéites vraies, malheureusement les germes en cause n'avaient pu être identifiés. Classiquement ces ostéites peuvent se compliquer d'une fistulation, d'une séquestration, d'une fracture pathologique ou d'une extension vers l'articulation la plus proche.

2 - Les manifestations en relation avec l'hémolyse

Il faut distinguer entre l'anémie clinique et le subictère permanent qui sont l'expression de l'anémie chronique et la crise hémolytique qui est non seulement spectaculaire, mais qui est aussi et surtout une véritable urgence médicale.

a) l'anémie chronique

Le tableau clinique de l'anémie est en général polymorphe, en raison de l'association avec d'autres signes d'hémolyse chronique. L'anémie a été retrouvée chez 22 malades, soit 61 % des cas. Sur le plan hématologique, l'anémie est normochrome ou hypochrome, normoblastique. Elle résulte du raccourcissement de la durée de vie des hématies et de leur destruction, à la fois dans la rate après séquestration élective, et par hémolyse intravasculaire ; la falciformation augmente leur fragilité mécanique. La résistance globulaire est soit normale soit accrue. L'observation microscopique met en évidence une anisocytose, une polychromatophilie et une poikilocytose, parfois même des cellules cibles.

Cette anémie chronique est confirmée par le myélogramme qui montre une expansion médullaire, résultat des sollicitations par l'érythropoïétine sécrétée sous l'influence de l'anoxie. Ce qui frappe c'est que la quasi-totalité de la moëlle devient fonctionnelle, alors qu'à l'état normal un cinquième seulement du tissu myéloïde de moindre volume est susceptible d'être activement hématopoïétique. Lorsque l'hématopoïèse s'exerce d'une manière inefficace comme dans la plupart des drépanocytoses homozygotes, l'expansion médullaire ne parvient plus à compenser l'état d'anémie. La moëlle osseuse est le siège dans tous ses compartiments d'une intense prolifération cellulaire érythroblastique avec prédominance des formes jeunes à cytoplasme basophile. Cet hyperfonctionnement conduit fatalement à l'épuisement des réserves hématopoïétiques. Cet épuisement fonctionnel de la moëlle osseuse, associé à d'autres facteurs encore indéterminés, peut dans certains cas se compliquer d'une crise aplasique ou arégénérative, manifestation de la sidération passagère ou définitive du tissu hémopoïétique. Nous n'avons pas assisté à une telle éventualité chez nos malades homozygotes durant leur séjour hospitalier.

b) le subictère

Sept malades avaient présenté, en dehors de tout tableau infectieux endémique ou même toxique, un subictère localisé électivement au niveau des conjonctives et des muqueuses. Le

caractère hémolytique de ce subictère était confirmé chez nos sept malades par l'augmentation du taux de la bilirubine libre, la négativité des tests de floculations et le taux normal des transaminases. Ce subictère évolue par poussées au cours desquelles les signes cliniques et biologiques sont plus importants, et qui sont séparées par des périodes de régression pendant lesquelles le malade garde une coloration jaunâtre des conjonctives. Nous n'avons pas observé de lithiase biliaire (par hémolyse chronique entraînant des thrombi biliaires) chez nos malades homozygotes.

c) l'hépatosplénomégalie

En dehors de toute crise douloureuse abdominale, nous avons retrouvé la splénomégalie chez 6 de nos jeunes malades et 4 cas seulement d'hépatomégalie. La splénomégalie était modérée, non douloureuse, très facilement palpable ; classiquement elle diminuerait au fur et à mesure que l'enfant grandit pour retrouver un volume normal et finalement sous l'influence de microthromboses spléniques, se transformer en un bloc fibreux atrophique. Nous n'avons pas retrouvé cette splénomégalie à l'examen physique de la plupart des malades adultes.

d) crise hémolytique

Elle est de survenue brutale, sans signe prémonitoire, sa traduction clinique réalise le tableau d'une anémie aiguë associant : pâleur extrême, adynamie, pouls petit et filant, tension artérielle imprenable, tachycardie extrême, obnubilation : 9 malades, soit 26 % du total, avaient présenté dans leur histoire clinique une crise hémolytique ayant nécessité une transfusion en extrême urgence de sang frais iso-groupe ou du groupe O rhésus négatif dans certains cas, en l'absence de sang frais isogroupe.

On retrouve à l'origine de ces crises hémolytiques un état d'acidose aiguë en relation avec une affection parasitaire ou infectieuse fébrile, ou avec un effort important, soit encore une acidose aiguë d'origine respiratoire, métabolique ou autre.

3 – Syndrome fébrile

Les épisodes fébriles ne sont pas rares et risquent non seulement de passer inaperçus mais aussi d'être mal interprétés. Sous nos latitudes, les accès fébriles quoique très divers sont souvent mis sur le compte du paludisme. Le drépanocytaire homozygote peut être porteur d'affections parasitaires ou d'une surinfection concomittante de sa maladie ; 19 malades soit 55 % des cas environ avaient présenté des poussées d'hyperthermie. Dans les cas observés, ces accès fébriles accompagnaient soit des crises douloureuses ostéo-articulaires, soit des crises hémolytiques. L'hyperthermie, par la tachycardie qu'elle entraîne provoque une accélération du torrent circulatoire et ces deux facteurs conduisent à l'hypoxie à laquelle le drépanocytaire est très sensible. De même que l'hyperthermie était présente dans un cas sur deux, de même nous avons observé une accélération de la vitesse de sédimentation des hématies dans une proportion identique.

4 - Le retard staturo-pondéral et pubertaire

La plupart des jeunes patients des deux sexes présentaient un retard staturo-pondéral concordant pour les deux paramètres ; certains auteurs donnent la description d'un sujet avec gros ventre, thorax épais, en barillet, épaules et hanches étroites, cyphose dorsale, hyperlordose lombaire. Nous pensons que cette description ne tient pas compte des caractères morphologiques familiaux ni des conditions écologiques : ces différents facteurs doivent être pris en considération. Neuf malades homozygotes du sexe féminin avaient eu un retard pubertaire. Alors que l'âge moyen d'apparition de la première menstruation se situe vers 12 ou 13 ans, l'interrogatoire de ces malades révélait un retard de 4 à 5 ans avec parfois une irrégularité dans les cycles. Une des malades avait même un aspect typiquement masculin.

5 - Les troubles respiratoires

Hormis un cas de pneumonie à bascule observée chez une malade de 17 ans durant son séjour hospitalier motivé par des troubles ostéo-articulaires et hémolytiques, les troubles respiratoires que nous avons pu observer chez 7 autres malades s'étaient traduits par une simple gêne respiratoire en relation avec des douleurs thoraciques en ceinture. Les clichés radiologiques n'avaient pas montré d'image d'infarctus pulmonaire. Les troubles respiratoires sont présents dans 23 % des cas que nous avons étudiés.

6 - Les crises douloureuses abdominales

Elles ne sont pas fréquentes chez nos malades homozygotes car nous n'en avons observé que 4 cas alors que le pourcentage est nettement plus élevé chez les hétérozygotes ; deux des 4 cas se présentaient cliniquement comme une crise douloureuse abdominale paroxystique de topographie imprécise, sans contracture ni signe de choc, dans les deux autres cas la douleur était localisée dans les hypochondres droit ou gauche. Il s'agissait, dans les 4 observations de douleurs généralisées. L'interrogatoire et l'examen clinique minutieux nous avait permis d'éliminer une authentique urgence chirurgicale abdominale. (iléus, appendicite aiguë, ulcère perforé, rupture de grossesse extra-utérine etc) Dans tous les cas, les radiographies d'abdomen sans préparation n'avaient pas révélé d'anomalie et la crise avait évolué sur un mode subaigu vers la sédation des douleurs dans les 12 à 24 heures qui suivirent. Chez le drépanocytaire connu, la localisation de la douleur dans l'hypochondre gauche doit faire suspecter un microinfarctus ou un infarctus massif de la rate alors que sa localisation dans l'hypochondre droit évoque une cholécystite qui conduirait éventuellement à la découverte d'une lithiase pigmentaire ; en fait, il s'agit le plus souvent d'un tableau mal défini s'accompagnant de stigmates d'hémoconcentration que l'on impute à une séquestration brutale et massive d'hématies falciformes dans le territoire portal.

7 - Les ulcères de jambe

Nous n'avons recueilli qu'une seule observation d'ulcérations bilatérales des régions malléolaires externe et interne chez un malade de 24 ans. Ces ulcérations s'étaient installées à l'âge de 18 ans alors qu'à l'époque cet adolescent était régulièrement suivi sur le plan clinique et hématologique. Ces ulcères sont superficiels, sanieux, peu douloureux ; il n'est pas rare qu'ils se surinfectent et que l'évolution soit traînante. La pathogénie de ces ulcères est encore obscure : on ne trouve pas toujours une thrombose sous-jacente. Pour certains auteurs ils seraient des stigmates non spécifiques de diverses anémies et de certaines splénomégalies.

8 - Les manifestations diverses

Nous rangeons dans les manifestations diverses, des troubles observés chez quelques rares malades et dont l'origine n'est pas en rapport évident avec la tare hémoglobinique : il s'agit de céphalées (2 observations) d'un cas d'hémiplégie, d'un cas de métrorragies et enfin d'une observation d'infection urinaire compliquant une bilharziose en évolution.

TABLEAU X

N° 44 F20	N° 43 M22	N° 37 F15	N° 33 F18	N° 32 M11	N° 21 F18	N° 20 F17	N° 19 M18	N° 16 M24	N° 15 F17	N° 14 F15	N° 9 M5	N° 8 M18	N° 7 F21	N° 6 F18	N° 3 M18	N° 1 M18	N° observat. Sexe M Masc. F Fém Age
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	Polyarthralgies Douleurs osseuses
									+							+	Ostéolyse Ostéite
+			+	+			+	+	+			+	+	+		+	Anémie Chronique
									+							+	Subictère
							+	+	+			+	+			+	Crise Hémolytique
												+					Splénomégalie Hépatomégalie
							+	+		+		+	+	+		+	Hyperthermie
+		+				+			+	+			+	+			Retards (règles pubertaires)
	+			+						+							Hypotrophie
		+	+						+								Troubles Respiratoires
	+							+	+								Crise douloureuse abdominale
								+									Ulcères de Jambes
	+																Autres Troubles
							+										Infections Intestinales

TABLEAU X (suite)

N° 121 M7	N° 118 F10	N° 117 F19	N° 116 F10	N° 101 M17	N° 97 M18	N° 96 F20	N° 90 F17	N° 89 M12	N° 88 M12	N° 72 M8	N° 64 F28	N° 51 F20	N° 48 F19	N° 47 M3	N° 46 M3	N° 45 F14	N° observat. Sexe M Masc. F Fém. Age
	+		+	+		+	+	+		+	+	+		+	+		Polyarthralgies Douleurs osseuses
						+	+	+									Ostéolyse Ostéite
	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+		Anémie Chronique
+	+				+								+	+			Subictère
					+				+				+				Crise Hémolytique
	+		+					+			+		+				Splénomégalie Hépatomégalie
+			+	+	+	+	+	+			+	+		+			Hyperthermie
								+									Retards (règles pubertaires)
							+	+								+	Hypotrophie
				+		+						+					Troubles Respiratoires
											+						Crise douloureuse Abdominale
																	Ulcères de Jambes
			+					+									Autres Troubles
										+							Infections Intestinales

LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'HÉTÉROZYGOTISME

Au cours de notre enquête systématique, nous avons dépisté 84 cas de drépanocytose hétérozygote AS, soit 18,7 % du total des 442 malades testés : 63 sujets avaient des manifestations cliniques alors que chez les 21 sujets restants la clinique était muette à la période de l'enquête et le dépistage fut possible grâce à l'étude hémoglobinique qualitative faite au sein de quelques familles de drépanocytaires. Aux 63 observations présentées dans ce chapitre viennent s'ajouter 11 observations de sujets camerounais recueillies à Lille par notre maître le Professeur R. BECQUET ; nous basant sur ce total de 74 observations et avant d'aborder l'étude des manifestations cliniques de l'hétérozygotisme, nous pouvons d'ores et déjà faire les constatations suivantes :

Contrairement à l'assertion classique du silence clinique presque total de la drépanocytose hétérozygote, force est pour nous d'admettre que cette forme génétique comporte une expression pathologique particulière et qu'elle mérite d'être recherchée en présence de certaines manifestations cliniques que nous avons observées chez nos malades. Il paraît également impératif de dépister systématiquement cette forme génétique, dans la mesure où, dans certains cas heureux, les porteurs hétérozygotes sont indemnes de troubles cliniques, car ces porteurs contribuent, de par leur union avec d'autres drépanocytaires méconnue, à maintenir une fréquence élevée de la tare dans certaines ethnies. Ce problème est d'autant plus intéressant qu'en nous plaçant uniquement sur le plan hospitalier nous pouvons diviser nos malades drépanocytaires hétérozygotes en deux grandes catégories : l'une regroupant les malades qui dès leur admission dans le service présentaient des manifestations cliniques qui pouvaient faire évoquer un homozygotisme, l'autre catégorie concernant des sujets chez qui le diagnostic ne fut même pas évoqué à l'admission ; dans tous les cas la pratique d'un test de falciformation systématique, et la positivité de ce dernier nous a conduit à pratiquer une électrophorèse de l'hémoglobine et c'est au vu des résultats de cette électrophorèse que nous avons pu poser avec certitude le diagnostic de drépanocytose hétérozygote.

Nous passerons en revue dans ce chapitre par ordre de fréquence décroissante, les manifestations cliniques que nous avons observées chez nos drépanocytaires hétérozygotes, manifestations qui orientent déjà vers le diagnostic de la maladie.

1 - Les crises douloureuses abdominales

Elles sont plus fréquentes dans l'hétérozygotisme que dans l'homozygotisme puisque nous en avons retrouvé 25 cas, 1 malade sur 3 chez les premiers contre 4 cas seulement chez les seconds. Nos observations se sont présentées sous divers aspects cliniques : dans un premier groupe,

- les douleurs étaient localisées à l'hypochondre droit évoquant une pathologie hépatobiliaire ; mais l'absence d'un ictère franc ou d'un tableau infectieux clinique et biologique, l'examen physique ne révélant qu'une hépatomégalie non douloureuse à l'inspiration, enfin l'absence du signe de l'ébranlement hépatique étaient autant de signes négatifs qui nous avaient permis après positivité du test de falciformation de poser le diagnostic de crise douloureuse hépatique simple chez 3 malades. Dans deux autres cas cependant (il s'agissait de deux malades du sexe féminin âgées respectivement de 32 et 33 ans qui présentaient des crises paroxystiques épigastriques irradiant vers l'hypochondre droit) nous avons posé le diagnostic de lithiase biliaire. Les radiographies de la vésicule biliaire pratiquées chez la plus jeune des deux malades montraient deux calculs mobiles.

- ailleurs, la localisation de la douleur à l'hypochondre gauche était évocatrice d'une atteinte splénique. Nous avons observé chez 5 malades cette localisation splénique sans aucun signe clinique d'hémorragie interne ; dans 2 cas cette algie splénique accompagnait une crise hémolytique.

- le plus souvent il s'agissait d'algies abdominales généralisées ; le malade étant incapable de localiser sa douleur : c'était le cas pour 8 de nos malades chez lesquels cette crise douloureuse abdominale ne s'accompagnait ni de trouble du transit intestinal, ni de contracture à l'examen physique.

Le rattachement de ces algies abdominales généralisées à la drépanocytose seule n'était pas toujours aisé dans la mesure où les examens coprologiques faits chez la plupart de ces malades montraient la présence d'œufs de trichocéphales ou d'ankylostomes, ces parasites intestinaux pouvant être à l'origine de douleurs abdominales diffuses.

Chez la plupart de nos malades nous avons été frappés par l'évolution spontanément régressive de ces crises douloureuses abdominales sous surveillance médicale simple. Les caractères particulièrement évocateurs d'une douleur ulcéreuse nous incitèrent à pratiquer chez certains malades des transits gastro-duodénaux qui révélèrent chez deux d'entre eux un ulcère gastrique prépylorique dans un cas et un ulcère duodénal dans un autre cas. Entrant dans le cadre de cette pathologie abdominale, nous avons observé chez nos malades hétérozygotes et ce en marge des manifestations cliniques de l'hétérozygotisme : 3 cas d'amibiase hépatique confirmée par les images radiologiques et la ponction de la poche abcédée, 3 cas de cirrhose du foie en poussée de décompensation, 2 cancers primitifs du foie confirmés par l'examen anatomo-pathologique de la ponction-biopsie du foie. Chez une petite malade, âgée de 13 ans, l'examen clinique révélait une hépatospléno-adénomégalie ; la biopsie ganglionnaire et l'étude du myélogramme permettaient de poser le diagnostic de lymphosarcome.

2- Les manifestations ostéo-articulaires

Elles viennent en deuxième position parmi les manifestations cliniques ; 1 malade sur 4 est concerné par ce syndrome ostéo-articulaire. L'expression clinique est la même que dans la drépanocytose homozygote à la seule différence que l'ostéolyse et les ostéites sont plus rarement observées que chez les malades qui ont fait l'objet de notre étude antérieure. Les crises douloureuses articulaires et osseuses sont très fréquentes, 21 cas ; cliniquement aucun caractère ne permet de pencher vers l'une ou l'autre forme génétique de la tare sauf paraît-il l'intensité de la douleur qui semble moindre chez l'hétérozygote. Remarquons que le seuil douloureux étant variable d'un sujet à l'autre, ce critère ne peut guère être retenu. Un cas d'ostéite concerne une fillette de 11 ans qui présentait à son admission une polyarthralgie siégeant sur les grosses articulations des membres supérieurs et inférieurs avec un syndrome infectieux. Huit jours après était apparu un gonflement articulaire avec fluctuation malgré l'antibiothérapie instituée dès le stade inflammatoire ; la radiographie montrait donc une ostéite du radius gauche avec périostite et diffusion du processus infectieux vers les parties molles ; l'incision chirurgicale ramena du pus. Cette intervention et l'antibiothérapie améliorèrent le tableau clinique et la petite malade quitta le service quelques jours après sous immobilisation plâtrée.

Les lésions radiologiques sont les mêmes que dans la forme homozygote. L'une de nos malades âgée de 42 ans présentait des troubles importants de la marche ; le cliché radiologique de la colonne dorso-lombaire montrait une ostéolyse à type d'effondrement de L4 et également de L5 dont la partie antérieure avait disparu ; on notait en outre un tassement de S1. Cette notion est illustrée aussi par l'observation d'un adulte de 32 ans chez lequel les crises ne furent calmées que par des injections intramusculaires de Dextromoramide (Palfium) ; ce malade qui avait 77 % d'HbS à l'électrophorèse est devenu hospitalophile.

3 - Les troubles respiratoires

Ils viennent en troisième position des manifestations cliniques de l'hétérozygotisme. Alors que chez l'homozygote on n'observait généralement qu'une simple gêne respiratoire sans anomalie du cliché radiologique pulmonaire, dans la forme hétérozygote de la maladie les infections pulmonaires semblent fréquentes. Sur 13 malades au total, adultes pour la plupart, qui avaient des troubles respiratoires, deux avaient une image radiologique de pleurésie, alors qu'un autre avait des images d'opacités micronodulaires dans les deux champs pulmonaires. Nous n'avons pas rencontré d'incident pulmonaire aigu à type d'infarctus pulmonaire massif. Le pourcentage élevé de manifestations pulmonaires (16 %) montre la nécessité de pratiquer un bilan radiologique systématique chez tout drépanocytaire hétérozygote présentant des troubles respiratoires.

4 - Les troubles cardio-vasculaires

Les troubles cardio-vasculaires sont surtout fréquents chez l'adulte, leur expression clinique est variée ; au total, ils sont relevés chez 16 % de malades hétérozygotes : nous avons observé 8 cas d'insuffisance cardiaque globale avec prédominance des signes d'insuffisance ventriculaire droite ; 2 cas d'hypertension artérielle systolo-diastolique, 1 cas d'anévrisme aortique, 1 cas de précordialgies pseudoangineuses. Les microthromboses peuvent intéresser les vaisseaux cérébraux et se trouver à l'origine d'accidents vasculaires cérébraux ; c'est dans ce contexte que nous avons observé 2 cas d'hémiplégie de survenue brutale qui eurent une évolution favorable sous traitement vasodilatateur.

5 - Les manifestations neuropsychiques

Les troubles neurologiques sont la traduction soit d'une atteinte centrale, soit d'une atteinte périphérique.

4 malades se plaignaient de céphalées importantes et rebelles dont une femme de 30 ans qui fut admise dans le service pour céphalées, vomissements, larmoiement et troubles visuels, sans hyperthermie ni raideur de la nuque ; on suspecta une tumeur intra-crânienne mais les examens complémentaires ophtalmologique, radiologique et biologique ne montrèrent aucune anomalie. Sous traitement vaso-dilatateur après positivité du test de falciformation tout rentra dans l'ordre. Nous avons observé également 2 cas de convulsions. Quant aux troubles psychiques, nous les avons observés surtout chez les malades du sexe féminin. Ces troubles ne sont pas particuliers à l'hétérozygotisme dans la mesure où le drépanocytaire avec ses crises douloureuses ostéoarticulaires ou autres manifestations récidivantes acquiert un psychisme particulier : qu'il soit jeune, adolescent ou adulte, le drépanocytaire conscient de l'incurabilité de la tare qu'il porte, vit dans un climat d'anxiété permanente ; il a toujours en mémoire les crises antérieures et appréhende la survenue d'une nouvelle crise, d'autant plus que cette crise n'a pas de syndrome prémonitoire, et que son intensité et sa topographie sont généralement imprévisibles. Cet état d'anxiété est entretenu par la famille qui interroge les médecins sur cette curieuse maladie dont est victime l'un de ses membres. Cette anxiété pourrait expliquer la prédisposition de quelques drépanocytaires à développer certains syndromes psychiatriques : dépression nerveuse, accès mélancolique, accès maniaque, etc... Il ne serait cependant pas conforme à la réalité de ranger tous les drépanocytaires dans cette catégorie de malades, car l'information de l'entourage familial de l'enfant drépanocytaire ou du malade adulte permet dans de nombreux cas d'éviter un impact néfaste sur le psychisme. Nous avons été frappés par le degré élevé d'épanouissement intellectuel de certains de nos malades drépanocytaires par rapport aux autres sujets. Les troubles nerveux périphériques que nous avons observés étaient en rapport avec des atteintes radiculaires par un processus ostéolytique : un exemple typique nous a été fourni par l'installation progressive d'une paraplégie chez une femme de 42 ans pour laquelle le bilan paraclinique révéla une ostéolyse de L4 et L5. Les circonstances d'apparition et le mode d'installation des troubles fonctionnels ainsi que les examens complémentaires permettent dans tous les cas de distinguer entre un déficit périphérique par thrombose vasculaire et un déficit de cause neurologique.

6 - Les manifestations uro-génitales

Nous avons observé 3 cas d'albuminurie et 3 cas d'insuffisance rénale chronique avec hyperazotémie et protéinurie permanente.

Nous n'avons pas observé d'accidents rénaux aigus donnant lieu à des hématuries macroscopiques isolées, sauf une observation d'une femme de 60 ans ayant présenté des hématuries macroscopiques sur une insuffisance rénale globale avec hyperazotémie et protéinurie importante ; par contre les hématuries microscopiques sont présentes (2 observations). Comme pour les autres manifestations non spécifiques de la drépanocytose, il est impératif d'éliminer toutes les autres causes pouvant être à l'origine de ces manifestations uro-génitales, en particulier le bilan urinaire doit rechercher une bilharziose urinaire.

Il nous paraît intéressant de souligner le jeune âge des malades porteurs d'une insuffisance rénale accompagnée du cortège complet des signes biologiques. Cette néphropathie n'était pas secondaire à une affection rénale aiguë.

Comme nous l'avons déjà souligné au chapitre statistique, le nombre des avortements retrouvés dans les antécédents familiaux des malades était particulièrement important. Enfin, nous avons observé 2 cas de métrorragies.

7 - Les ulcères de jambe

Ils ont les mêmes caractères cliniques et évolutif que dans la drépanocytose homozygote. Trois de nos malades étaient porteurs d'ulcère de jambe avec dans un cas une ulcération des chevilles évoluant depuis 7 ans malgré les différents traitements mis en œuvre ; la surinfection de ces ulcères par des germes banaux ou des champignons parasites, n'est pas exceptionnelle. Souvent à l'interrogatoire, on retrouvait un ulcère de jambe actuellement guéri.

8 - Les manifestations diverses

Nous rangeons dans ce paragraphe d'une part, certaines manifestations propres à la drépanocytose mais que nous n'avons observé que très rarement, et d'autre part, des troubles qui étaient la raison de l'hospitalisation de malades chez lesquels le diagnostic de drépanocytose hétérozygote ne fut posé qu'après recherche systématique de cette dyshémoglobinémie.

a) L'anémie

Un malade sur quatre présentait une anémie clinique et parfois biologique ; mais avant de rattacher cette anémie à l'hétérozygotisme exclusivement, il convient d'éliminer les autres causes d'anémie en milieu tropical. Cette restriction faite, nous avons observé deux cas d'anémies par hématomèses et un cas d'épistaxis : l'hématémène s'avérait être la complication d'un ulcus gastrique chez un patient de 26 ans.

b) les crises hémolytiques

Elles ne sont pas exceptionnelles dans l'hétérozygotisme. Un malade de 29 ans et un enfant de 5 ans 1/2 avaient présenté une crise hémolytique d'importance moyenne ayant nécessité une transfusion sanguine après confirmation biologique du diagnostic clinique.

c) les infections

Nous avons observé chez nos malades :

- 1 cas de Salmonellose sévère chez un adulte de 26 ans
- 7 cas de gastro-entérite infantile avec un certain degré de déshydratation
- 1 cas de tétanos
- 1 cas de lymphangite thoracique
- 1 cas de rhumatisme articulaire aigu authentique chez un garçon de 12 ans.

d) l'accélération de la vitesse de sédimentation des globules rouges

En pratiquant systématiquement cet examen sur tous les malades nous avons pu constater une accélération de la vitesse de sédimentation chez 33 sujets soit 41 % de l'ensemble des malades. Cette accélération de la vitesse de sédimentation était en rapport avec un syndrome infectieux vrai dans 8 observations seulement ; ailleurs, elle accompagnait des crises douloureuses ostéo-articulaires ou des crises douloureuses abdominales.

Comme nous l'annoncions déjà à la fin du chapitre biochimique, nous terminons ce paragraphe des manifestations cliniques de l'hétérozygotisme par la présentation de deux observations dont l'originalité sur le plan biochimique et la richesse de l'expression clinique motivent cette étude détaillée.

La première observation concerne un jeune adulte de 32 ans que nous voyons pour la première fois en octobre 1971. Ce malade n’a jamais quitté l’Hôpital depuis 1965, année où il y fut admis pour crise drépanocytaire hémolytique aiguë accompagnée de manifestations polyarticulaires.

Voici résumée l’histoire clinique de ce malade : A.Z. entre dans la maladie à l’âge de 8 ans avec des poussées fébriles accompagnées de syncopes et avec des céphalées qui avaient alors nécessité des thérapeutiques indigènes dont l’inefficacité fut évidente puisque l’aggravation des troubles motivèrent plusieurs consultations à Efock (dispensaire situé à 50 km de Yaoundé) où il fut traité à plusieurs reprises pour paludisme et anémie. Ces différents traitements s’avérèrent inefficaces et en 1964, notre patient vint consulter à l’Hôpital central de Yaoundé où le diagnostic d’anémie à hématies falciformes fut posé au décours d’une crise douloureuse polyarticulaire avec anémie importante. Le séjour hospitalier dura trois mois et le traitement consista en transfusion sanguine, vitaminothérapie du groupe B, calmants (Péthidine et Dextromoramide).

En 1965, un nouveau séjour hospitalier fut motivé par une crise hémolytique, des troubles respiratoires et surtout des douleurs polyarticulaires non calmées par la Lévipromazine et qui ne rétrocédèrent qu’après administration de dextromoramide. Durant la même année apparurent des ulcérations malléolaires bilatérales.

Depuis lors notre malade n’a jamais quitté l’hôpital et ce pour des raisons sociales (le malade est le seul survivant d’une famille de sept membres: ses parents, ses deux frères et ses deux sœurs étant décédés de maladies d’étiologie non élucidée) et pour une aggravation des crises drépanocytaires (4 à 5 crises en moyenne chaque année) avec des manifestations cliniques très variables d’une crise à l’autre. Quand nous voyons A.Z. pour la première fois au décours d’une crise drépanocytaire avec douleurs osseuses et douleurs de l’hypochondre gauche, nous constatons dès l’inspection une anémie clinique qui fut confirmée par la biologie. A l’examen physique l’allure générale était de type leptosome, il existait un subictère des conjonctives, des ulcères torpides des deux chevilles ; il n’y avait pas d’adéno-hépatosplénomégalie, l’auscultation cardio-pulmonaire était normale, la tension artérielle était à 11/6 ; la mobilisation des articulations des membres était douloureuse sans signe d’inflammation locale. L’ensemble des données cliniques nous avait permis de poser le diagnostic de crise drépanocytaire avec hémolyse aiguë confirmée par le test de falciformation très positif, et surtout l’électrophorèse de l’hémoglobine qui donna 77 % d’HbS, le reste étant constitué d’HbA normale. Sur le tableau ci-après sont reproduits les résultats de quelques hémogrammes pratiqués en 1965, 1970 et 1971.

	G.R.	G.B.	Formule leucocytaire	V.S.
1965	3 500 000	10000	N:49 % E:9 % L:44 %	25 mm
1970	3 600 000	13000	N:31 % E:5 % L:65 %	30 mm
1971	1 800 000	28 800	N:31 % E:0 % L:61 %	72 mm

. Groupe O rhésus négatif

Sous traitement par vasodilatateur en perfusion intraveineuse dans du sérum glucosé isotonique, nous n’obtenions pas d’amélioration clinique et seule l’administration de Dextromoramide et de Péthidine amena la sédation de cette crise drépanocytaire. Nous n’avions pas transfusé notre malade car notre règle était de ne transfuser les drépanocytaires que lorsque ceux-ci avaient un taux d’hémoglobine inférieur à 40 p 100, du moins en ce qui concernait les adultes, or dans la présente observation ce chiffre était limite et nous nous étions abstenus de tout traitement substitutif en surveillant bien sûr l’évolution clinique et biologique de la crise ; cette évolution fut favorable jusqu’en janvier 1972, époque à laquelle le malade présenta de nouveau une crise douloureuse ostéo-articulaire généralisée ; l’hyperalgie était telle qu’elle s’accompagnait de trismus, de grincements de dents,

de véritables cris de douleur et de sueurs profuses. Cette crise comme les précédentes ne rétrocéda pas au traitement vasodilatateur habituel et ne se trouva calmée que par la Dextromoramide et la Péthidine ; notre malade avait acquis une véritable dépendance vis à vis de ces deux médicaments.

La deuxième observation est celle d'un jeune adulte de 29 ans admis dans le service en octobre 1971 pour syndrome ostéoarticulaire à type de gonalgies bilatérales et de douleurs des chevilles gênant la marche ; il présentait en outre des douleurs du rachis cervical et dorso-lombaire. Le malade accusait également des algies spléniques, sans trouble du transit digestif, et des épistaxis accompagnant des céphalées quasi permanentes. L'ensemble de ces symptômes évoluait depuis plus d'un mois. L'interrogatoire du malade sur ses antécédents personnels révélait des crises douloureuses abdominales fréquentes localisées dans l'hypochondre gauche, aucune d'elles n'ayant jusqu'alors motivé un séjour hospitalier.

A son admission, le malade était fébrile, il était maigre (47,5 kg pour une taille de 171 cm) et asthénique ; l'inspection montrait un subictère des conjonctives, une pâleur des muqueuses, des cicatrices d'ulcère de la malléole externe gauche. L'examen cardio-vasculaire révélait une tachycardie régulière, la tension artérielle était à 12/6. L'examen de l'appareil pulmonaire était normal ; l'abdomen était souple et sa palpation révélait une hépatomégalie de trois travers de doigt non douloureuse et surtout une splénomégalie importante mais indolore, atteignant l'ombilic, de consistance dure et mobile avec les mouvements respiratoires. L'examen de l'appareil locomoteur et des articulations des membres inférieurs, en particulier, ne montrait pas de signes d'inflammation ostéo-articulaire, mais une discrète limitation des mouvements articulaires ; on pouvait noter par ailleurs une diminution du relief des muscles des membres inférieurs.

Le reste de l'examen physique ne révélait pas d'anomalie. Les examens complémentaires pratiqués durant l'hospitalisation donnaient les résultats suivants :

— Hémogramme

G.R. 2 800 000	G.B. 20 000
	Poly N 70 %
	Poly E 0 %
	Monocyte 0
	Lymphocyte 30 %

- Azotémie et glycémie normales
- Tests de floculation hépatiques normaux
- Bilirubine totale 67,2 mg/l
- Test de falciformation positif
- Electrophorèse de l'hémoglobine : HbS 72 %, le reste étant représenté par HbA
- Radiographie pulmonaire : image pulmonaire normale surélévation de l'hémicoupe gauche
- E.C.G. normal
- Myélogramme : normoblastose avec aspect d'anémie hémolytique probable
- Filariose à Loa-Loa

Sous traitement:vasodilatateur (Hydergine), Lévipromazine, vitaminothérapie du groupe B et fer, les douleurs disparurent en trois jours, l'état général s'améliora progressivement et le malade put quitter le service après une hospitalisation de quinze jours. A la sortie l'hépatosplénomégalie persistait mais sans aucune gêne fonctionnelle pour le malade.

TABLEAU XI

N° 56 M26	N° 55 M32	N° 54 F50	N° 53 M23	N° 52 M25	N° 50 M31	N° 49 F17	N° 42 M61	N° 41 M54	N° 40 M52	N° 36 M35	N° 35 F30	N° 34 F25	N° 31 M16	N° 30 M11	N° 29 M32	N° 28 F65	N° 27 F38	N° 26 F60	N° 25 F75	N° 24 M28	N° 23 M45	N° 22 M70	N° 5 M29	N° 4 M32	N° observat. Sexe M Masc F Fém Age	
			+									+				+	+						+	+	Polyarthralgies et Crises osseuses	
																										Ostéolyse Ostéites
					+	+					+							+					+	+		Crises douloureuses Abdominales
	+	+				+																+	+	+	+	Anémie
						+																				Subictère
																							+	+		Crise Hémolytique
		+	+																				+			Troubles cardiaques et vasculaires
			+						+	+									+		+					Troubles Respiratoires
								+		+	+	+														Troubles Neuropsychique
												+														Troubles Uro-génitaux
													+											+	+	Ulcères de Jambes
+													+	+												Autres Infections
	+	+	+	+		+	+			+	+	+				+	+					+	+		+	Accélération de la V.S.
							+	+		+						+						+		+		Hépto- Splénomégalie
										+	+						+		+			+		+		Autres Troubles

TABLEAU XI (suite et fin)

N° 131 F22	N° 130 F22	N° 129 F23	N° 128 F14	N° 127 F36	N° 126 F50	N° 125 M32	N° 124 M27	N° 123 M20	N° 122 F22	N° 120 F12	N° 119 M6	N° 115 M12	N° 113 F35	N° 112 F43	N° 111 M65	N° 110 M20	N° 109 F30	N° 108 F65	N° 107 F12	N° 106 F60	N° 105 F42	N° 100 M33	N° observat. Sexe M Masc. F Fém. Age	
	+					+	+	+	+									+		+				Polyarthralgie et Crises osseuses
																						+		Ostéolyse Ostéites
+	+	+	+	+	+	+	+	+					+								+			Crises douloureuses Abdominales
+				+							+		+					+					+	Anémie
																								Subictère
																								Crise Hémolytique
														+				+					+	Troubles cardiaques et vasculaires
					+																		+	Troubles Respiratoires
													+										+	Troubles neuropsychique
													+											Troubles Uro-génitaux
																								Ulcères de Jambes
									+	+														Autres Infections
												+		+	+		+				+			Accélération de la V.S.
					+		+						+							+				Hépto- Splénomégalie
+	+			+		+				+		+						+	+					Autres Troubles

DRÉPANOCYTOSE ET HÉMOPARASITES

Nous croyons que l'importance de ce sujet mérite que nous consacrons ce chapitre particulier aux manifestations de certaines hémoparasitoses et du paludisme à *Plasmodium falciparum* en particulier chez le drépanocytaire. Nous avons pratiqué durant le séjour hospitalier de chaque malade drépanocytaire et dans certaines familles de drépanocytaires, un étalement de sang et une goutte épaisse pour procéder après coloration au May-Grunwald-Giemsa à la recherche des différents hémoparasites.

Notre maître le Professeur R. BECQUET a procédé à l'examen des lames pour la recherche du *Plasmodium falciparum* alors que nous avons procédé, sous son contrôle à la recherche des filarioses à *Loa-Loa* et à *D. Perstans*, les seules rencontrées dans la région intéressée par notre travail.

Avant d'exposer les résultats obtenus par l'examen de ces lames, il nous semble indispensable de faire quelques remarques préliminaires.

1 - Certains malades ont été hospitalisés pour un accès paludéen ou pour un accès fébrile évoquant ce diagnostic.

La recherche des hématozoaires par le Laboratoire de l'Hôpital s'est avérée positive pour *Plasmodium falciparum* chez 6 d'entre eux.

2 - L'Hôpital de Yaoundé, dans lequel nous avons effectué nos recherches, se trouve situé en zone d'endémie palustre et cela entraîne deux conséquences non négligeables : tout d'abord, la recherche des hématozoaires n'est pas systématique, mais aussi, dans certaines salles (et particulièrement en pédiatrie) la quininisation des enfants est pratiquée régulièrement surtout s'il existe une hyperthermie.

Cet état de choses a pu perturber dans une certaine mesure les résultats de nos observations, car les gouttes épaisses et les étalements ont rarement pu être confectionnés à l'entrée des malades.

3 - L'étude des antécédents de nos malades a souvent révélé des antécédents de paludisme traité soit à l'Hôpital de Yaoundé, soit dans les hôpitaux ou les dispensaires de la région.

Ces antécédents ont pu être retrouvés et confirmés pour les malades traités antérieurement à l'Hôpital Central, grâce aux dossiers conservés dans les Services; cette recherche dans les archives de l'Hôpital déterminait une constatation d'importance, à savoir que le paludisme est loin d'être exceptionnel chez les drépanocytaires.

I - DRÉPANOCYTOSE ET FILARIOSES

En préambule, nous insistons sur le fait que nous nous sommes limités aux filarioses donnant une microfilarémie, ce qui exclut par exemple l'onchocercose dont nous avons eu deux observations avec nodules onchocerquéens typiques.

Les microfilarémies rencontrées se rapportaient à *LOA-LOA* et à *DIPETALONEMA PERSTANS*, nous n'avons pas observé de microfilaires de *WUCHERERIA BANCROFTI*.

Au total, sur 122 observations valables, nous avons noté 28 microfilarémies, soit 22,75 % d'individus infestés. Ce chiffre est légèrement inférieur à celui de notre Maître, le Professeur BECQUET a trouvé au cours de différentes missions d'études dans le Centre du Cameroun ou dans les Montagnes de l'Ouest, soit 26 %.

Les microfilaires découvertes dans le sang des malades appartenait soit à *LOA-LOA*, soit à *D. PERSTANS*; et, dans quelques cas, l'on se trouvait en présence d'une infestation double par ces deux filaires.

Au total nous avons observé :

LOA-LOA : 8 cas

D. PERSTANS : 17 cas

LOA-LOA + D.PERSTANS : 3 cas

Il y a donc une prédominance de D.PERSTANS, ce qui confirme les statistiques antérieures concernant cette région (BECQUET, LANGUILLON).

Si l'on considère séparément les deux groupes de drépanocytaires, l'on relève des différences notables entre les homozygotes et les hétérozygotes, que nous rassemblons dans le tableau XII ci-après.

TABLEAU XII

	HOMOZYGOTES : 34 cas	HÉTÉROZYGOTES : 88 cas
LOA	1	7
PERSTANS	3	14
LOA PERSTANS	1	2
TOTAL et %	5=14 %	23=26 %

Cette comparaison montre d'une façon évidente une certaine prédominance des filarioses à LOA ou à D. PERSTANS chez les hétérozygotes.

L'importance de la microfilarémie a varié considérablement d'un cas à l'autre (allant de 2 microfilaires à plus de 300 pour une goutte épaisse d'1 cm de diamètre), mais nous devons souligner que les infestations importantes (+ de 100 Microfilaires) étaient les plus nombreuses. Au point de vue clinique, les malades ne présentaient pas de manifestations majeures de leur filariose et nous n'avons pas remarqué de modification ni d'aggravation du tableau clinique de la drépanocytose, même au cours du traitement antifilarien qui fut entrepris pour la plupart d'entre eux.

II — DRÉPANOCYTOSE ET PALUDISME

Nous ne reviendrons pas sur la théorie bien connue d'ALLISON et BEET qui fait de l'Hémoglobine S un facteur protecteur contre le paludisme, il est même évident que leurs observations sur le terrain ainsi que leurs expérimentations sur des volontaires sont en faveur d'une protection contre ce Plasmodium.

Cependant, certains chercheurs tels que BRUCE-CHWATT et BECQUET ne retrouvent pas dans leurs statistiques cette protection de l'HbS dont les auteurs anglo-saxons font état.

Pour notre part, nous avons été surpris au premier abord en voyant entrer à l'Hôpital pour accès paludéen des drépanocytaires connus, et notre surprise est devenue un point d'interrogation devant la répétition de ces hospitalisations pour paludisme. Il est bien certain que l'Hôpital de Yaoundé se trouve au centre d'une région d'endémie palustre, mais la théorie d'ALLISON nous laissait prévoir une relative protection des drépanocytaires contre le Plasmodium falciparum qui sévit au Moyen Cameroun. Au total, 11 drépanocytaires sont entrés à l'Hôpital pour paludisme et parmi eux, un examen rapide de la goutte épaisse a apporté à 6 reprises la confirmation du diagnostic d'entrée, nous persistons d'ailleurs à penser que les 5 autres observations auraient eu la même confirmation si l'on n'avait pas mis en route le traitement avant de procéder à l'examen du sang.

Ces 11 entrées pour paludisme représentent le dixième des drépanocytaires observés à l'Hôpital et

ce premier point mérite une considération particulière.

C'est donc avec d'autant plus d'attention que nous avons enregistré les résultats de l'examen des lames confiées à notre Maître le Professeur BECQUET.

Celui-ci n'a observé que des infestations par Plasmodium falciparum et n'a trouvé ni Plasmodium malariae ni Plasmodium ovale, qui se rencontrent de façon sporadique dans la région.

Dans un seul cas, il a été observé des gamétocytes en croissant. Aux lames utilisables que nous avons envoyées et qui concernaient 111 malades drépanocytaires, le Professeur BECQUET a ajouté les examens des 11 malades qu'il a bien voulu nous confier ; ce sont donc, au total, 122 drépanocytaires qui furent testés.

L'examen des lames a été poursuivi pendant un temps de lecture qui a varié entre 20 et 30 minutes par lame.

Deux éléments majeurs ressortent de cette étude :

1 - le nombre important de porteurs de Plasmodium falciparum chez les drépanocytaires 42 porteurs, soit 34 %.

2- la pauvreté de la parasitémie chez les porteurs, mais il faut remarquer qu'un nombre important de malades ne présentait pas d'accès palustre au moment du prélèvement.

Les résultats de cette enquête sont résumés dans le tableau XIII et ne montrent guère de différences entre les homozygotes et les hétérozygotes.

TABEAU XIII

DRÉPANOCYTAIRES HOMOZYGOTES 34				DRÉPANOCYTAIRES HÉTÉROZYGOTES 88			
Porteurs de Pl. falciparum		Non Porteurs		Porteurs de Pl. falciparum		Non Porteurs	
Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
13	37 %	21	63 %	29	33 %	59	67 %

Ces éléments statistiques portent évidemment sur un nombre limité de cas et ne permettent pas de conclusions absolues et inattaquables.

Il nous paraît cependant que la réunion de 122 observations de drépanocytaires permet d'avancer quelques hypothèses que des études ultérieures pourront confirmer ou infirmer.

Tout d'abord, drépanocytaire ou non, tout individu vivant en pays d'endémie palustre subit obligatoirement des infestations répétées et rien ne semble pouvoir s'opposer au cycle exo-érythrocytaire primaire (ou cycle pré-érythrocytaire) intra-hépatique. De ce réservoir hépatique, les vagues parasitaires partiront à l'assaut des hématies et c'est à cette phase seulement que pourrait s'exercer la protection contre le paludisme. S'agit-il alors d'un trouble métabolique, en rapport avec le remplacement d'un acide aminé dans la chaîne de l'hémoglobine, qui inhiberait la croissance et le développement du trophozoïte. Ou bien s'agit-il d'un développement particulier des mécanismes immunitaires qui, on le sait, n'agissent que sur les trophozoïtes et les schizontes et qui, dans cette éventualité, bloqueraient la schizogonie et l'extension du parasitisme érythrocytaire.

Quoiqu'il en soit, nous nous bornerons à enregistrer le fait que l'hémoglobine S ne paraît pas pouvoir s'opposer à l'impaludation de l'individu, mais que dans un certain nombre de cas, elle pourrait peut être intervenir sur l'intensité du parasitisme érythrocytaire. Nous nous proposons d'ailleurs de reprendre cette étude après notre retour au Cameroun, d'autant plus que les observations comportant le parasitisme le plus important concernent un homozygote et surtout les deux hétérozygotes comportant un taux d'HbS de 75 %.

TRAITEMENT

Comme nous l'avons souligné déjà au chapitre des généralités, la drépanocytose, hémopathie familiale héréditaire, transmise selon le mode autosomique dominant, est une maladie incurable. L'importance et la sévérité de certaines manifestations cliniques et biologiques de la maladie conduisent cependant à un traitement symptomatique ; ainsi les différentes thérapeutiques essayées jusqu'à présent tentent d'agir soit sur les conséquences de l'hémolyse, soit sur les conséquences de la falciformation. Ce traitement symptomatique, lorsqu'il est entrepris à temps et bien conduit, permet au drépanocytaire faisant des crises, de mener une vie à peu près normale. Si la maladie a été découverte chez l'enfant en bas âge et si son entourage immédiat prend conscience de l'importance de la maladie et met en pratique quelques règles d'hygiène de vie sur lesquelles nous reviendrons plus loin, l'existence de l'enfant sera semée d'un minimum d'incidents et l'espérance de vie du malade sera plus longue.

Dans ce chapitre thérapeutique, nous nous efforcérons tout d'abord de passer en revue les essais thérapeutiques dirigés contre les principales manifestations cliniques de la drépanocytose, puis dans un second paragraphe, nous ferons part de notre expérience thérapeutique à partir de 118 observations de drépanocytaires au cours et en dehors des crises. Nous terminerons enfin par l'exposé d'un ensemble de mesures prophylactiques dont nous croyons l'application indispensable, à tous les niveaux concernés, pour lutter contre cette tare, car sa haute fréquence, dans la région intéressée par notre étude, la place dans le groupe des maladies entraînant une mortalité infantile élevée et, en cas de survie, elle peut être considérée actuellement comme une infirmité socio-économique pour le malade.

I – LES ÉSSAIS THÉRAPEUTIQUES TENTÉS

Certains médicaments ont la prétention de prévenir et d'inhiber la falciformation, d'autres luttent contre l'hémolyse et les thromboses vasculaires, d'autres enfin agissent sur l'hypoxémie qui en découle. La longue liste des produits utilisés et l'absence d'un schéma thérapeutique bien défini sont la preuve de l'efficacité toute relative de certaines drogues utilisées.

1 - Les médicaments à visée préventive de la falciformation

Il s'agit tout d'abord d'un ensemble de mesure permettant d'éviter les facteurs pouvant être à l'origine d'une hypoxie (prophylaxie du paludisme, déparasitage, traitement des infections).

Parmi les produits qui inhiberaient la falciformation, nous pouvons citer : les phénothiazines non chlorées, trois produits inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (l'acétazolamide qui diminue la tension en CO_2 du plasma, le dichlorphénamide et l'éthoxzolamide). Certains auteurs proposent l'ingestion quotidienne de 2 à 3 grammes de bicarbonate de soude ; enfin, le bleu de méthylène a été également proposé dans le même but thérapeutique.

En fait, le véritable traitement préventif de la falciformation consisterait à pratiquer une exsanguino-transfusion chez le drépanocytaire juste avant la période durant laquelle la falciformation doit être évitée à tout prix.

2 - Médicaments de la crise drépanocytaire

L'emploi d'antalgiques banals et de sédatifs agissant sur la composante psychique est courant. De nombreux auteurs font des perfusions de Dextran, de solutés glucosé et salé isotoniques ; ces solutions corrigent l'hémoconcentration et exercent un effet « anti-sludge ». L'injection intraveineuse de solution hypertonique à 50 % de sulfate de magnésie a été proposée. Plus récemment R.M. NALBANDIAN (208,209), propose le traitement de la crise douloureuse drépanocytaire par la per-

fusion intravasculaire continue d'une solution d'urée à 30 % dans du sérum glucosé à 10 % et une solution de Ringer branchée en «Y».

D'autres auteurs enfin ont proposé l'utilisation de corticoïdes, de l'adrénaline et de dérivés des sulfones (diaminodiphénylsulfone).

Dans les ostéopathies drépanocytaires, le traitement doit non seulement viser à calmer la douleur, mais il doit également éviter les déformations osseuses et les fractures; il faudra juguler l'infection osseuse lorsqu'elle existe. L'intervention chirurgicale peut être pratiquée chez le drépanocytaire en prenant les précautions suivantes : bonne oxygénation, transfusion sanguine, éviter la pause d'un garrot en cas de chirurgie osseuse.

3 - Contre l'hémolyse

L'hémolyse chronique est en rapport avec la maladie hémoglobinique elle-même en raison de la destruction accélérée et exagérée des globules rouges, ainsi que du défaut de production de globules rouges normaux; mieux que les transfusions sanguines itératives de sang total qui pourraient être à l'origine d'hémosidérose ou de l'apparition d'iso-agglutinines, un régime alimentaire bien équilibré apportant à l'organisme les métabolites nécessaires à l'érythropoïèse et le respect des principes d'hygiène individuelle seront recommandés.

Dans le cas d'une hémolyse aiguë entraînant une anoxie aiguë, seule une transfusion sanguine fait en urgence corriger l'anémie brutale. Si l'anémie aiguë s'accompagne d'une défaillance cardiaque, l'oxygénothérapie trouvera une indication majeure.

4 - Contre les thromboses vasculaires

Nous ne ferons que citer les différents médicaments utilisés : vasodilatateurs, anti-coagulants.

II – NOTRE EXPÉRIENCE THÉRAPEUTIQUE

Dans l'arsenal thérapeutique qui nous est proposé et que nous venons de passer en revue, le choix thérapeutique sera guidé non seulement par le tableau clinique de la maladie, mais aussi par l'expérience thérapeutique de chacun. En ce qui nous concerne, notre expérience se situe sur trois plans :

- traitement de la crise douloureuse drépanocytaire
- conduite à tenir au cours des rémissions
- approche de certains aspects socio-économiques de la drépanocytose.

1 - Traitement de la crise drépanocytaire

Ce traitement vise à corriger rapidement l'anoxie régionale induite par les agrégats d'hématies falciformées ; à l'examen des observations sur les manifestations cliniques de la drépanocytose, il ne fait aucun doute que les crises avec manifestations ostéo-articulaires en rapport avec les thromboses vasculaires sont extrêmement fréquentes, et ce aussi bien chez les sujets homozygotes (la presque totalité des malades) que chez les hétérozygotes (un quart environ des malades). Or qu'il s'agisse de drépanocytaires connus ou suspects ayant eu un test de falciformation positif pratiqué en urgence, le schéma thérapeutique adopté a été identique comprenant des vasodilatateurs en association avec des antalgiques.

Chez l'ensemble de nos malades homozygotes ou hétérozygotes présentant des crises drépanocytaires douloureuses avec manifestations ostéo-articulaires, 27 + 19 = 46 sujets au total, nous avons employé l'Hydergine. Son administration se faisait soit par voie intramusculaire à raison d'une injection toutes les deux heures, soit par voie intraveineuse en perfusion dans du sérum glucosé isotonique, à la posologie de deux ampoules par 250 ml de sérum, que l'on administrait en deux heures. Cette dose était renouvelée plusieurs fois si nécessaire afin d'obtenir sinon une sédation complète des douleurs, du moins une atténuation notable. Cette dose d'Hydergine était réduite de moitié chez l'enfant. Parmi

ces 46 sujets qui avaient reçu de l'Hydergine, plus des quatre-cinquième ont vu leur crise s'amender en vingt-quatre heures, dont 50 % de sédation complète après administration de quatre ampoules d'Hydergine, le cinquième restant représente des malades dont les crises ont été plus longues en dépit du traitement vasodilatateur.

Dans notre série, nous n'avons enregistré que deux échecs à l'hydergine. La surveillance systématique de la tension artérielle de nos malades pendant toute la durée du traitement n'a pas révélé de chute anormale et brutale de celle-ci chez les sujets non hypertendus. Nous avons également employé l'Hydergine dans les manifestations cardio-vasculaires de la drépanocytose hétérozygote et en particulier dans les thromboses cérébrales et les hypertensions artérielles. Nous pensons que l'Hydergine agit au niveau de la microcirculation des articulations et des os intéressés par la crise douloureuse ostéo-articulaire en provoquant une vasodilatation d'une part, et, en diminuant la viscosité sanguine par son action «antisludge» indirecte d'autre part. L'amélioration des conditions circulatoires locales assure un apport suffisant d'oxygène aux tissus qui étaient en état d'ischémie plus ou moins passagère et aux hématies falciformées qui reprennent leur forme normale.

Associée à cette médication vasodilatatrice, nous avons employé la Lévipromazine à la dose quotidienne de 100 mg répartie en deux prises car en plus de son action sédative, elle a l'avantage d'agir sur la composante psychique de la crise (anxiolytique).

Au cours des crises douloureuses drépanocytaires qui s'accompagnent de signes d'hémolyse aiguë nous avons pratiqué un traitement substitutif par des hématies déplasmatisées (ou «culot globulaire»). Nous avons eu pour principe de ne mettre en œuvre ce traitement substitutif que lorsque le taux d'hémoglobine se situait en dessous de 40 % avec un tableau clinique dramatique. En cas d'hémolyse chronique, notre préférence est allée à l'administration d'acide folique (foldine) dans la mesure où il y avait des risques d'installation d'une hémossidérose ou d'apparition d'iso-agglutinines à la suite de transfusions répétées.

2 - Traitement au cours des rémissions

Une fois la crise jugulée, il importe de rechercher non seulement les causes déclenchantes, mais aussi de faire un bilan paraclinique complet afin d'apprécier le stade évolutif de la maladie et surtout d'envisager la conduite thérapeutique ultérieure. De l'ensemble des résultats que nous avons obtenu, il semble impératif au drépanocytaire de respecter les grandes règles suivantes :

a) Éviter les poussées fébriles brutales dont les causes les plus fréquentes en zone tropicale sont :

- . Le paludisme à *Plasmodium falciparum* dont la seule prévention actuelle est la chimio-prophylaxie avec le souhait qu'on aboutira à l'éradication totale de la maladie.

- . Les affections parasitaires intestinales de l'enfant et de l'adulte jeune. Il faudrait déparasiter tous les malades dont l'examen coprologique est positif (ankylostomose, ascaridiose, trichocéphaloses, amibiase, etc...)

- . Les affections microbiennes et virales qu'il faut traiter énergiquement par des antibiotiques à large spectre.

- . Chez les nourrissons et les petits enfants, il faut réduire au minimum les maladies infectieuses contagieuses et, dans ce but, il serait souhaitable de vacciner les drépanocytaires en priorité avec administration d'antithermiques au moment de cette vaccination.

b) Éviter les causes d'hypoxie : sport et travaux demandant un gros effort physique, séjour en montagne, voyages des homozygotes dans des avions mal pressurisés.

c) Éviter les stress divers pouvant provoquer une vasoconstriction locale ou généralisée, tels que bains froids, humidité atmosphérique, etc...

3 - Certaines questions délicates trouvent leur place dans cette étude thérapeutique

a) Quelles sont les réactions de l'entourage du malade et du malade lui-même à l'annonce de la maladie drépanocytaire ? Il n'y a guère de différence de réaction chez les personnes intéressées suivant qu'elles sont au courant ou non de l'incurabilité de la maladie. Dans sa forme majeure à haute expressivité clinique la maladie est acceptée comme telle; les parents (les mamans de jeunes malades en particulier)

prêtent une attention particulière à toute réaction anormale de leurs enfants, ils multiplient les consultations et posent des questions sur l'étiologie et les chances de guérison de la maladie. Après plusieurs années d'évolution, l'entourage et le malade vivent dans un climat de tension nerveuse et d'anxiété permanente entretenu par la crainte du déclenchement d'une nouvelle crise douloureuse dont l'intensité, selon certains, irait en croissant. Il faut cependant préciser que nous pouvons classer nos malades, adolescents et adultes jeunes, en deux groupes ; ceux qui, en dehors de leur maladie, mènent une activité socio-professionnelle normale interrompue seulement par une crise d'intensité importante et ceux qui au contraire, sont en quelque sorte traumatisés par la maladie derrière laquelle ils se retranchent pour refuser toute activité physique, intellectuelle ou autre ; ces derniers sont des anxieux, et, pour la plupart, des hospitalophiles.

b) Doit-on révéler le caractère héréditaire de la maladie aux parents et au malade, et à quel moment ? Quelles sont les mesures à prendre ?

Nous pensons que, dans une famille comprenant un enfant drépanocytaire, il est capital de rechercher la qualité hémoglobinique des parents et de les mettre au courant en termes simples du mode de transmission de la maladie et de ses conséquences cliniques futures. Il nous paraît important de conseiller aux parents et au drépanocytaire (si ce dernier est en âge de comprendre) d'observer des règles d'hygiène individuelle (corporelle, vestimentaire, alimentaire, anti-infectieux) tout en attirant leur attention sur certains grands principes d'hygiène collective (condition d'habitation, évacuation des eaux usées, etc...).

c) Problème d'Eugénisme

Le problème de la drépanocytose dépasse le cadre de la cellule familiale pour devenir un problème social dans la région du Centre-sud du CAMEROUN. Le rôle du médecin consisterait à proposer aux responsables de la Santé Publique un certain nombre de mesures destinées à combattre le véritable fléau qu'est la drépanocytose, c'est, dans ce but que nous nous permettons d'énoncer les propositions suivantes :

- il serait souhaitable que le test de falciformation soit pratiqué systématiquement dans les centres de consultations de PMI des grandes villes du Centre-sud, ainsi que dans les dispensaires et Hôpitaux à tous les nouveaux consultants.

- il serait souhaitable que le test de falciformation devienne l'un des examens obligatoires du bilan prénuptial. Dans tous les cas où cet examen préliminaire serait positif, il devrait être complété par une étude de la qualité hémoglobinique (électrophorèse de l'hémoglobine) ; ce qui conduirait à l'établissement d'une carte hémoglobinique à tout âge selon que le sujet aurait été dépisté aux consultations de PMI, dans les dispensaires ou au cours d'une hospitalisation.

- il serait enfin souhaitable, si deux jeunes drépanocytaires voulaient se marier, de les mettre au courant de l'incidence de la tare sur leurs futurs enfants et des conséquences de cette tare ; alors ils pourraient, en pleine conscience de leurs responsabilités, prendre la décision dont dépend l'avenir de leurs enfants.

CONCLUSIONS

Les progrès de la génétique et de la biochimie moléculaire ont permis de faire de la drépanocytose une entité clinique dont l'existence était déjà soupçonnée mais imparfaitement prouvée par les travaux princeps de HERRICK publiés en 1910.

— La drépanocytose, maladie héréditaire transmise selon le mode autosomique dominant est l'hémoglobinopathie la plus répandue, le nombre de porteurs du gène S dépasserait en effet les cinquante millions. Elle affecte la race noire et certaines populations mélanodermes non négroïdes.

— Caractérisée biochimiquement par une hémoglobine différant de l'hémoglobine normale par le remplacement dans la chaîne Bêta d'un biacide monoaminé (l'acide glutamique) par un monoacide monoaminé (la valine), elle est le prototype des maladies imputables à des mutations affectant les gènes de structures.

Cette anomalie qualitative confère une moindre solubilité de l'hémoglobine S réduite qui peut se polymériser, entraînant des modifications dans la structure des hématies, qui deviennent rigides et falciformes. Les travaux des dernières années ont partiellement éclairci certains aspects obscurs de cette maladie.

L'étude, objet de notre thèse inaugurale, spécifiquement centrée sur une région du Cameroun, au cœur même de cette Afrique Noire, et où la tare drépanocytaire atteint une fréquence supérieure à 25 % dans certaines ethnies, nous autorise à formuler des conclusions dont certaines ont une originalité qui ne nous paraît pas discutable.

1 - Les symptômes cliniques observés chez les homozygotes peuvent être retrouvés soit partiellement et avec plus ou moins d'ampleur, soit totalement chez les hétérozygotes ; ce qui nous permet d'affirmer qu'il existerait une « forme intermédiaire » de passage entre l'hétérozygotisme classique et l'homozygotisme ; forme intermédiaire qui serait caractérisée par une expressivité clinique très proche de la forme homozygote.

2 - La tare drépanocytaire ne permet guère qu'à une infime minorité d'homozygotes d'atteindre l'âge adulte, la mort survenant généralement dans la première enfance ou dans l'adolescence soit au décours d'une crise hémolytique aiguë gravissime, soit par une infection intercurrente survenant dans un organisme amoindri congénitalement dans sa résistance.

La tare est mieux tolérée par les hétérozygotes chez lesquels les crises prennent rarement une allure dramatique. L'hétérozygote S atteint donc fréquemment l'âge adulte.

3 - Au cours de l'évolution de la maladie en zone d'endémie palustre, il n'est pas exceptionnel, contrairement à l'opinion classique, de voir le drépanocytaire présenter des manifestations cliniques de paludisme à *Plasmodium falciparum*, objectivées par la présence d'hématozoaire dans le sang circulant : Nous apportons, en effet, à côté d'hospitalisations de drépanocytaires pour accès de paludisme le résultat de l'examen systématique des lames effectuées sur nos malades. Ce sont, en définitive, 42 sujets qui ont été trouvés porteurs de *Plasmodium falciparum*, soit 34 %, et ces chiffres permettent d'émettre quelques réserves sur la théorie si séduisante d'ALLISON.

4 - Le diagnostic clinique de drépanocytose doit être corroboré par le test de falciformation sensibilisée. Si le phénomène de la falciformation est capital dans l'apparition des manifestations cliniques, il semble bien qu'il n'y ait pas de parallélisme rigoureux entre celles-ci et les résultats de l'essai « in vitro ». Tel test se positive à 80 % sans accident grave, tel test accuse un pourcentage beaucoup plus faible malgré une crise très bruyante au point de vue clinique.

Les enseignements de la clinique et du test in vitro de la falciformation se doivent d'être complétés par l'électrophorèse de l'hémoglobine qui met en évidence l'hémoglobine pathologique

et qui seule permet d'individualiser les types homozygotes et hétérozygotes. Cette électrophorèse peut éventuellement mettre en évidence l'existence d'une autre tare hémoglobinique associée. Le test de solubilité est une épreuve relativement simple qui confirmera des résultats de l'électrophorèse.

5 - Le traitement actuel de la drépanocytose reste symptomatique, il est cependant souhaitable qu'un schéma thérapeutique basé sur la connaissance de la pathogénie de certaines manifestations cliniques soit adoptée. L'Hydergine donne d'excellents résultats dans le traitement des crises douloureuses ostéo-articulaires si fréquentes au cours de la drépanocytose dans ses deux formes génétiques. Cette médication permettra dans de nombreux cas d'éviter l'utilisation d'antalgiques dont la posologie efficace devient, chez certains malades, particulièrement exagérée en raison d'une accoutumance aux doses thérapeutiques habituelles ; ces malades pourront ainsi grâce à l'emploi de l'Hydergine seule, mener une vie socio-professionnelle convenable. Dans les crises hémolytiques majeures, les transfusions sanguines permettront, le plus souvent, de rétablir une situation parfois dramatique.

6 - Dans les pays à haute fréquence drépanocytaire une mesure s'impose dont l'observation rigoureuse pourrait, à longue échéance, abaisser le pourcentage des hémoglobinopathies S.

La création de ce que nous appellerons la «carte hémoglobinique» devrait être légalement décidée. Établie après détermination d'un test de falciformation sensibilisée, elle permettrait de classer les individus en deux groupes, ceux à test négatif et ceux à test positif. Chez ces derniers le test de solubilité et l'étude électrophorétique pourraient opportunément mais non obligatoirement compléter cette première donnée.

Le certificat prénuptial mentionnerait la nature de l'hémoglobine figurant sur la carte hémoglobinique. Les futurs conjoints seraient avertis par un enseignement élémentaire qui pourrait leur être dispensé, dès leurs premières années de scolarité sur les graves conséquences de l'union de deux hétérozygotes S.

L'organisation mondiale de la santé, dont les heureuses initiatives ne sont plus à souligner, pourrait se pencher sur notre suggestion. A nos yeux, le problème des Laboratoires habilités à pratiquer les examens nécessaires n'est pas plus compliqué que celui posé par ceux autorisés à pratiquer d'autres analyses biologiques.

Pour notre part, nous entendons bien, dès notre retour au Cameroun, collaborer activement à la réalisation de ce que nous considérons comme le seul moyen de vaincre un mal dont l'extension pourrait être catastrophique pour un pays qui a soif de vivre.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABBOT P.H.
The sickle-cell trait among the Zande tribe of the Southern Soudan
East Afr. Med. J. : 1950, 27, 162-163
- 2 - ADDAE S.
Effect of acute temperature change in some renal functions in sickle-cell disease
Afr. J. Med. Sci. : 1971, 2, 335-348
- 3 - ADELOYE A. et Coll.
Massive intracranial hemorrhage in sickle-cell anemia
Neurology (Minneapolis) : 1970, 20, 1165-117P
- 4 - ADELOYE A. et Coll.
The nervous system in sickle-cell disease
Afr. J. Med. Sci. : 1970, 1, 33-48
- 5 - ADELOYE A. et Coll.
Severe malarial infection in a patient with sickle-cell anemia
Br. Med. J. : 1971, 2, 445-446
- 6 - ALLARD R.
A propos de la conservation génétique du sickle-cell trait
Ann. Soc. Belge Med. trop. : 1955, 35, 649-660
- 7 - ALLEN T.D.
Sickle-cell disease and hematuria. A report of 29 cases
Journal of urology, 1964, 91 (2), 177-183
- 8 - ALLISON A.C.
Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection
Trans. Roy. Soc. trop. med. Hyg. : 1954, 48, 312
- 9 - ALLISON A.C.
The sickle-cell and hemoglobin C genes in some African population
Ann. Hum. Genet : 1956, 21, 67-89
- 10 - ANDERSON M., WENT L.N., MACIVER J.E., DIXON H.G.
Sickle-cell disease in pregnancy
Lancet : 1960, 2, 516-521
- 11 - ANDRE J.L.
Étude sur l'action de la diaminodiphénylsulfone sur la drépanocytose
Med. Trop. : 1961, 21, 59-61
- 12 - ARDUINO L.H.
Urologic complications of sickle-cell disease
Ann. Surgeon : 1954, 5, 1213-1218
- 13 - ARGUELLES – CASALS M.D.
Les ulcères de jambe dans l'anémie à hématies falciformes
Presse Med. : 1951, 59, 956-957
- 14 - ATWATER J. et Coll.
A variety of human hemoglobin with 4 distinct electrophoretic components
Blood : 1960, 15, 901-908
- 15 - (Van) BAELEN H. et Coll.
Observations on sickle-cell anaemia and haemoglobin Bart's Congolese neonates
Ann. Soc. Belge Med. trop. : 1969, 49, 157-164
- 16 - BAGLIONI C.
Correlation between genetics and chemistry of human haemoglobin molecules genetics
(Acad. Press N.Y.) : 1963, 1, 405-476
- 17 - BANK A. et MARKS P.A.
Excess α chain synthesis relative to β chain synthesis in thalassaemia major and minor
Nature 1966, 212, 1198-1200
- 18 - BAROLDI G.
High resistance of the human myocardium to shock and red blood cell aggregation (sludge)
Cardiologia (Basel) : 1969, 54, 271-277
- 19 - BARRERAS L. et Coll.
Sodium citrate orally for painful sickle-cell crises
Jama : 1971, 215, 762-768
- 20 - BASSIN M.
A propos d'une lésion d'ischémie myocardique au cours d'une drépanocytose
Thèse de Médecine (Paris) : 1966, 43 p.
- 21 - BATISSE R. et Coll.
Radiologic aspect of bone manifestations in drepanocytemia
Ann. Med. Interne (Paris) : 1971, 122, 405-412

- 22 - BAUM S.E.
Sickle-cell hemoglobinopathies : pathophysiology and relationship to pregnancy
J. Amer. osteopath. Ass. : 1969, 68, 1268-1276
- 23 - BEALE D. et LEHMANN H.
Abnormal haemoglobins and the genetic code
Nature : 1955, 207, 259-261
- 24 - BECQUET R., GASTEAU T. et HAPPI Cl.
Note préliminaire sur la drépanocytose en pays Bamileke (Cameroun)
Bull. Soc. Path. Exot. : 1958, 51(4), 544-547
- 25 - BECQUET R. et Coll.
Recherche sur la drépanocytose en pays Bamileke
Bull. Soc. Antr. : 1959, 10(3), 273-283
- 26 - BECQUET R. et Coll.
Étude des rapports entre l'ulcère tropical phagédénique et la drépanocytose au Cameroun
Soc. Path. Exot. : 1960, 53(2), 160-164
- 27 - BEET E.A.
Sickle-cell disease in Northern Rhodesia
East Afr. Med. J. : 1947, 24, 212-222
- 28 - BENDJABALLHAH H. et CHAULET P.
Le poumon drépanocytaire. A propos de 2 cas compliqués de tuberculose
Journ. Med. Maroc. : 1968, 4(8-9), 235-241
- 29 - BENNETT J.C. et DREYER W.J.
Genetic coding for protein structure
Ann. Rev. Biochem. : 1964, 205-234
- 30 - BENSINGER T.A. et Coll.
Effect of intravenous urea in invert sugar on heme catabolism in sickle-cell anemia
N. Engl. J. Med. : 1971, 285, 995-997
- 31 - BERNARD J.
Étude clinique générale des anémies hémolytiques congénitales
Revue du Praticien : 1965, 15(23), 3015-3023
- 32 - BESSIS M. et Coll.
Discocytes and echinocytes in sickle-cell anemia. Investigation by scanning electron microscope
Nouv. Rev. Fr. Hemat. : 1970, 10, 63-74
- 33 - BESSIS et Coll.
Discocytes and echinocytes in sickle-cell anemia II. Disposition of hemoglobin polymers
Nouv. Rev. Fr. Hemat. : 1970, 10, 793-800
- 34 - BLOCH MICHEL H., CAUCHOIX J.
Drépanocytose révélée par une coxopathie
Bull. Med. Soc. Med. Hop. Paris. : 1962 (22 juin)
- 35 - BIGUET et SENELAR R.
Les hémoglobines pathologiques et leurs incidences en médecine aéronautique
Ann. Biol. Clin. : 1957, 15(10-12), 549-566
- 36 - BISERTE G.
Les hémoglobines pathologiques. Actualités métaboliques en pédiatrie - deuxième série -
éditions Doin 1968 - 1 vol. 437 p.
- 37 - BOIVIN P.
Hémoglobine fœtale
Actualité Pédiat. Doin Édit. Paris. : 1963, 5, 295-309
- 38 - BOUMEAUX Y.
Action inhibitrice de la Nivaquine et de divers anti-histaminiques sur la formation des
hématies falciformes dans l'anémie drépanocytaire
C.R. Soc. Biol. : 1961, 425-426
- 39a - BOHRER S.P.
Acute long bone diaphyseal infarcts in sickle-cell disease
Be. J. Radiol. : 1970, 43, 685-697
- 39b - BOURREAU et LABUSQUIERE R.
Dépistage systématique de la drépanocytose à la P.M.I. de YAOUNDE. Rapport final de la 4e conférence
de l'O.C.E.A.C., YAOUNDE 1969, (2), 597-607.
- 40 - BOURREL P., BRENOT G. et PIQUARD B.
Ostéomyélites, myosites et drépanocytose. A propos d'une série de 52 observations
Med. d'Afrique Noire : 1967, 14(7), 345-348
- 41 - BOUYER C.
Traitement des crises douloureuses osseuses de la sicklanémie par un vasodilatateur
Ann. Soc. Belg. Med. Trop. : 1968, 48, 597-605
- 42 - BRAUNITZER G., HILSE K. et Coll.
The hemoglobins
Advances in protein chemistry (Acad. Press N.Y.) 1964, 19, 1-71
- 43 - BRUCE—CHWATT L.J.
Le paludisme dans ses rapports avec certaines hémoglobinopathies et troubles apparentés d'origine génétique
O.M.S. 1965, communication personnelle.

- 44 - BRUMPT L.C.
Anémie à hématies falciformes et chirurgie - Extrême Orient
Med. Hanoi : 1952, 5 (1), 11-15
- 45 - BRUMPT L.C. et BRUMPT V.
Résistance au paludisme et hémoglobines anormales en particulier
Soc. de Path. Exot. : 1958, 51(2), 217-224
- 46 - BRUMPT L. et BEN RACHID S.
Les hémoglobinopathies
Revue du Praticien : 1965, 15 (23), 3073-3083
- 47 - BRUMPT L.C., DE TRAVERSE P.M., et COQUELET M.L.
La pseudothalassémie des Africains : les porteurs sains d'hémoglobine F
C.R. Soc. de Biol. : 1961, 155, 246
- 48 - BUCCI E., FRONTICELLI C. et Coll.
The properties and interactions of the isolated α and β chains of human haemoglobin
J. Molec. Biol. : 1965, 12, 183-192
- 49 - CABANNES R.
Répartition des hémoglobines anormales dans la partie Ouest du continent africain-in abnormal haemoglobins in Africa. Symposium d'Ibadan mars 1963 : Blackwell, Edit. Oxford 1965, 477 p.
- 50 - CABANNES R.
Les anémies par hémoglobine anormale. L'hémoglobine S dans l'Afrique de l'Ouest (données nouvelles)
Médecine d'Afrique Noire: 1969, 16(3), 245-255
- 51 - CABANNES R. et BONHOMME J.
Les hémoglobinopathies
Les anémies hémolytiques XXXVIIIe congrès français de Médecine : Beyrouth 1971
- 52 - CABANNES R., RENAUD R., BOURY-HEYLER C., SANGARET A.M., CLERC M. et CHESNET Y. (avec la collaboration technique de D. ARNE). Les hémoglobines anormales en milieu obstétrical ivoirien
Médecine d'Afrique Noire : 1969, 16(3), 257-260
- 53 - CABANNES R. et RUFFIE J.
Les types hémoglobiniques des populations de la partie occidentale du continent africain (Maghreb, Sahara, Afrique noire occidentale)
Monographies du centre d'hémostase (C.H.U. Toulouse) : 1964, 148 p.
- 54 - CAMERON B.F.
Biphasic blood oxygen dissociation curves in hemoglobins hemopathies sickle-cell heterozygotes
Biochem. biophys. res. commun : 1971, 43, 888-892
- 55 - CAMERON B.F.
Biliary tract disease in sickle-cell anemia. Surgical considerations
Ann. Surg. : 1971, 174, 702-710
- 56 - CARAYON A., ONDE M. et LINHARD J.
Responsabilité de la sicklémie dans certaines manifestations pluriviscérales
Bull. Soc. Med. Afr. Noire langue franç. : 1965, 10(4), 555-559
- 57 - CARAYON A., PERQUIS P. et Coll.
Treize cas de falciformation avec lésions osseuses: Pouvoir destructeur de divers germes
Bull. Soc. Med. Afr. Langue franç. : 1966, 11(1), 93-97
- 58 - CARAYON A. et Coll.
Osteoarticular manifestations in drepanocytemia
Ann. Med. interne (Paris) : 1971, 122, 419-426
- 59 - CARREL R.W., LEHMANN H. et HUTCHINSON A.E.
Haemoglobin Köln (-98 Valine ----méthionine) : an unstable protein causing inclusion-body anaemia
Nature : 1966, 210, 914-916
- 60 - CARRINGTON H.T., PERGUSON A.D. et SCOTT R.B.
Studies sickle-cell anemia XI bone involvement simulating aseptic necrosis
J. Dis. Child : 1958, WCW, 157-163
- 61 - CAWEIN M.J. et Coll.
A study of the sickling phenomenon and oxygen dissociation curve in patients with hemoglobins SS, SD, SF and SC.
Blood. : 1969, 34, 682-690
- 62 - CAZAL P.
Conception actuelle des hémoglobinopathies héréditaires
Path. Biol. : 1963, 11, 495-504
- 63 - CHAPMANN A.Z., REEDER P.S., FRIEDMAN et BAKER L.A.
Gross hematuria in sickle-cell disease
Amer. J. Med. : 1955, 18, 773-782
- 64 - CHARACHE S. et Coll
Urea cyanate and sickling
N. Engl. J. Med. : 1971, 285, 1147
- 65 - CHARMOT G.
Manifestations osseuses de la drépanocytose
Archives de Pédiatrie 1959
- 66 - CHARMOT G.
Les hémoglobinoses
Med. Trop. : 1962, 23, 3

- 67 - CHARMOT G. et REYNAUD R.
Anémie drépanocytaire avec paraplégie spasmodique, lésions hépatiques et altérations osseuses
Med Trop. 1957
- 68 - CHARMOT G. et REYNAUD R.
Cinq observations d'anémie hémolytique chez des drépanocytaires hétérozygotes
Bull. Med. A.O.F. : 1958, (3), 321-3225
- 69 - CHARMOT G. et REYNAUD R.
Essais de traitement de l'anémie drépanocytaire par l'acétazolamide - A propos de 10 observations
Bull. Soc. Path. Exot. : 1958, 51, 438-443
- 70 - CHARMOT G. et REYNAUD R.
Relation entre l'ankylostomose et la drépanocytose
Bull. Soc. Path. Exot. : 1959, 52(1), 29-31
- 71 - CHARMOT G. et REYNAUD R.
Anémie drépanocytaire avec paraplégie spasmodique, sidérose hépatique et lésions osseuses
Soc. Med. Afrique Noire Lang. Franç : 1959, 4, 231-235
- 72 - COLBOURNE M.J. et EDINGTON G.
Sickling and malaria in the Gold Coast
Bri. Med. J. : 1956, 1, 784-786
- 73 - COLLOMB H., DUMAS M., VIRIEU R.
Manifestations neurologiques et psychiatriques des hémoglobinoses africaines
Médecine d'Afrique Noire : 1967, 14(7), 349-351
- 74 - COMINGS D.E. et MOTULSKY A.G.
Current concepts of the genetics of the thalassaemias
Blood 1966, 28, 54
- 75 - COOK J.E. et MEYER J.
Severe anemia with remarkable elongated and sickle shaped red blood cells and chronic leg ulcer
Arch. Intern. Med. : 1915, 16, 644
- 76 - CORNET A., BRUMPT L.C. et Coll.
Hémoglobinoase AS et ostéomyélite
Sem. Hôp. Paris : 1969, 22, 1533-1539
- 77 - COTTON E.K., et HARRIS J.W.
The effect of acetazolamide (Diamox) on sickle cell anemia
Amer. J. Dis. child : 1959, XCVIII, 576
- 78 - COUTELIER L.
La nécrose aseptique de la tête fémorale due à la drépanocytose et l'ostéochondrite de la hanche dans la race noire
Ann. Soc. Belge Med. Trop. : 1960, 46(3), 289-299
- 79 - Mc CURDY P.R. et Coll.
Intravenous urea treatment of the painful crisis of the sickle-cell disease - A preliminary report
N. Engl. J. Med. : 1971, 285, 992-994
- 80 - DACIE J.V.
The haemolytic anaemias
Y. and A. Churchill Ltd, London : 1954, 146 p.
- 81 - DALAND G.A. et CASTLE W.B.
A simple and rapid method for demonstratins sickling of the red bolld cell.
The use of Meducing Agnets
- 82 - DAVID L.R.
Transfusion of children with homozygous haemoglobin S disease
Br. J. Haematol : 1971, 21, 363-364
- 83 - DECROIX G.
Manifestations plumonaires des drépanocytoses
Progrès médical : 1968, (11-12), 279-289
- 84 - DELANNAY M.
Nos sicklanémiques et leur destin
Ann. Soc. Belge. Med. Trop. : 1959, 39, 817-822
- 85 - DELBROUCK J.
Contribution à la génétique de la sicklémie «maintien de la fréquence élevée de sicklémie au Congo Belge»
Ann. Soc. Belge Med. Trop. : 1958, 38, 103-134
- 86 - DELIYANNIS G.A. et THOLARAKIS
Compatibility of sickling with malaria
Brit. med. J. : 1955, 2, 301-302
- 87 - DESBIOLLES N.
Manifestations ostéo-articulaires de la drépanocytose
Thèse de Médecine (Lyon) 1962
- 88 - DESFORGES J.F.
Treatment of sickle crisis
N. ENGL. J. Med. : 1971, 284, 913-915
- 89 - DIAWARA Gaoussou
Contribution à l'étude de la drépanocytose. Influence de l'hémoglobinopathie sur l'évolution de quelques maladies tropicales parasitaires et infectieuses. Thèse de Médecine (Lille : Faculté libre) 1968 - 125 p.

- 90 - DIEBOLT G. et LINHARD J. (avec la collaboration technique de MALLARZE G.)
Relation entre déficience en G.6.P.D. et drépanocytose
Bull. Soc. Med. Afr. Noire lang. franç. : 1967, 12, 260-262
- 91 - DIGGS L.W. et WILLIAMS D.L.
Treatment of painful sickle-cell crisis with papaverine
South Med. J. : 1963, 56, 472-474
- 92 - DIGGS L.W.
New strategy for sickle-cell disease
JAMA : 1971, 218, 1693-1694
- 93 - DIOUF B. et Coll.
Infarctus splénique chez une drépanocytaire
Bull. Soc. Med. Afr. Noire langue franç : 1964, (9), 108-112
- 94 - DOS SANTOS W.D. et LEHMANN H.
Acetazolamide in sickle-cell anemia
Brit. Med. J. : 1959, 5144, 139-140
- 95 - DREYFUS J.C.
Les anémies par hémoglobines anormales
Sem. Hôp. Paris : 1964, 40, 1161-1169
- 96 - DUCLoux
Lésions osseuses de la drépanocytose. Travail de l'École de Radiologie du Val de Grâce
Bull. Soc. Med. mil. (mai) 1964
- 97 - EDINGTON G.M.
The sickle-cell trait crisis in pregnancy
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg : 1951, 44, 559-562
- 98 - EDINGTON G.M.
Sickle-cell anaemia in the Accra district of the Gold Coast
Brit. Med. J. : 1953, 2, 957-961
- 99 - EDINGTON G.M.
The pathology of sickle-cell disease in West Africa
Trans. Roy. Soc. Med. Hyg. : 1955, XLIX, 253-267
- 100 - EDINGTON G.M. et BREW D.
Hemoglobin S and C postmortem material in Ibadan
Nigeria. Symp. Hb anormals Ibadan : mars 1963
- 101 - EDINGTON G.M. et LAING W.N.
Relationship between haemoglobin C and S and Malaria in Ghana
Brit. Med. J. : 1957, 2, 143-145
- 102 - EDINGTON G.M. et LEHMANN H.
Expression of the sickle-cell in Africa
Brit. Med. J. : 1955, 1, 1308-1311, et 2, 1328
- 103 - EMMEL V.E.
Study of the erythrocytes in a case of severe anaemia with elongated and shaped red blood corpuscles
Arch. int. Med : 1917, 20, 586
- 104 - ENGH C.A. et Coll.
Osteomyelitis in the patient with sickle-cell disease
J. Bone Joint Surg (AM) : 1971, 53, 1-15
- 105 - FESSAS P. et STAMATOYANNOPOULOS G.
Hereditary persistence of fetal hemoglobin in Grece : a study and a comparison
Blood, 1964, 24, 223-240
- 106 - FIEHRER M.A.
La polyglobulie drépanocytaire
Presse Med. : 1968, 76(37), 1783
- 107 - FORD E.
Contribution à l'étude de révélation des états homozygotes de la drépanocytose :
à propos de 223 cas observés et recueillis aux Congos.
Hp. gén. de Brazzaville ; clin. Univ. de Lovanium ; Prov Sud Kasaï Thèse Med (Lille) : 1964, 193 p.
- 108 - FORT A.T. et Coll.
Counseling the patient with sickle-cell disease about reproduction : pregnancy outcome does not justify the maternal risk. Ann. J. Obst. Gyn. 1971, 11, 324-327
- 109 - FOSTER S.
Sickle-cell anemia : closing the gap between theory and therapy
Ann. J. Nurs : 1971, 11, 1952-1956
- 110 - FOURQUET R.
Distrophie falciforme des hématies. Les syndromes sicklémiqes
Thèse de Med. (Bordeaux) : 1952-1953, 214 p.
- 111 - FOY H., KONDI A. et Coll.
The variability of sickle-cell rates in tribes of Kenya and the Southern Soudan
Brit. Med. J. : 1954, 1, 294-297
- 112 - FREZAL J., REY J. et LAMY M.
Le contrôle génétique de l'hémoglobinosynthèse
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris : 1962, 77, 847-858

- 113 - GAJDOS A.
La composition chimique des hémoglobines normales et anormales
Presse Med. : 1964, 72, 1303-1308
- 114 - GALLAIS P. et Coll.
Les manifestations neuropsychiques de la sicklanémie. A propos d'une forme mentale chez un noir
Bull. Soc. Path. Exot. : 1952, 45 (1), 103-112
- 115 - GAMET A. et Coll.
Première étude sur les hémoglobinoses au Centre Cameroun
Bull. Soc. Path. Exot. : 1964, 57, 1125-1132
- 116 - GATTI F., ACCIGLIARO G., et VANDEPITTE J. La bactériurie asymptomatique chez la femme enceinte congolaise. Données préliminaires sur la fréquence et sur la relation avec le sickle trait.
Ann. Soc. Belge Med. Trop. : 1967, 47 (6), 413-424
- 117 - GATTI F., NICOLAS J. et Coll.
Trois cas de bêta thalasso-drépanocytose avec un taux élevé de l'hémoglobine alcalino résistante dans une famille congolaise. Ann. Soc. Belge Med. Trop. : 1967, 43(4), 313-330
- 118 - GERARD P.S. et RATH C.E.
Hb Georgetown ; first abnormal hémoglobin due to two different mutations in the same gene
J. Clin. Invest. : 1966, 45, 1012
- 119 - GILLARD A.
Contribution à l'étude des manifestations cliniques de l'anémie drépanocytaires : pièges chirurgicaux
Ann. Soc. Belge Med. Trop. : 1960, 40, 329
- 120a - GENTILINI M., COQUELET M.L., MANNETIER J., HAZEGROUCQ G., DETRAVERSE P.M. et DOMART A.
Étude de l'hémoglobine chez 650 travailleurs sarakollés originaires de l'Ouest Africain
Bull. Soc. Med. Af. Noire lang. franç. : 1967, 12, 811-812
- 120b - GENTILINI M. et Coll.
Résultats de l'étude de l'électrophorèse de l'hémoglobine chez 500 Camerounais de la région de FOUMBOT
Med. Trop. : 1972, 32(5), 579-585
- 121 - GIRAUD P., BERNARD R., ORSINI A. et PINSARD N.
Dyshémoglobinoses S et C associées et pneumopathies récidivantes
Marseille Med : 1962, 99, 551-556
- 122 - GIRAUD P., ORSINI A., ODDO G. et Coll.
L'association drépanocytose-dyshémoglobinoïse C. A propos d'une observation familiale
Arch. Franc. Ped. : 1962, 19, 1319-1328
- 123 - GIRAUD P., ORSINI A. et Coll.
Le traitement de la maladie de Cooley par les transfusions systématiquement répétées d'hématies déplasmatisées
Sem. Hôp. Paris, Ann. Pédiat. : 1964, 40, 61-68
- 124 - GOLBERG M.F.
Natural history of untreated proliferative sickle retinopathy
Arch. Ophthalmol. : 1971, 85, 428-437
- 125 - GOLDING J.S.R., Mc IVER et WENT L.N.
The bone changes in sickle-cell anaemia and its genetic variants
J. Bone Joint Surg. : 1959, XLI, 711-718
- 126 - GOLDING W.E., ALSTON E.F. et Coll.
Hematuria and sickle-cell disease ; unexplained gross unilateral renal hematuria in negroes coincident with the blood sickling trait. J. Urol. : 1950, 63, 79
- 127 - GOLDSTEIN M.A. et Coll.
The incidence of elevated hemoglobin A2 levels in the American Negro
Ann. Int. Med. : 1964, 60, 95-99
- 128 - GREEN T.W. et COOLEY C.L.
Occurrence of symptoms of sickle-cell disease in the absence of persistent anemia
Ann. int. Med. : 1957, 34(4), 849-855
- 129 - GRIFFITHS F.E.D.
Ethyl biscoumacetate as an inhibitor of sickling
Lancet : 1955, 2, 20-21
- 130 - HAGGARD M.E. et SCHNEIDER R.G.
Drépanocytose (anémie à cellules falciformes) dans les deux premières années de la vie
J. Ped. : 1961, 58, 785-790
- 131 - HAHN E.V. et GILLEPSIE E.B.
Sickle-cell drepanocytic anemia
Arch. int. Med. : 1927, 31, 233
- 132 - HARRIS A.
Urea cyanate and sickling
N. Eng. J. Med. : 1971, 285, 690-691
- 133 - HARROW B.R., SLOANE J.A. et LIEBMAN N.C.
Roetgenologic demonstration of renal papillary necrosis in sickle cell trait
N. Eng. J. Med. : 1963, 268, 969-976
- 134 - HARTMAN L., BERNIER J., HENRY R., LASINE C., LEMANUT A., METAIS P., PAGET M. et PHILBERT M.
Technique et explorations fonctionnelles
Edit. Expansion scientifique française : 1971, 1, 519-536

- 135 - HATCH F.E.Jr et Coll.
Renal circulatory studies in young adults with sickle-cell anemia
J. Lab. Clin. Med : 1970, 76, 632-640
- 136 - HATHORN M. et LEWIS R.A.
Inhibition of sickling by phenothiazines
Brit. J. Haemat. : 1966, 12, 195-201
- 137 - HAYASCHI ., MOTOKAWA Y. , et KIKACHI G.
Studies on relationship between structure and function of hemoglobin M (Iwate)
J. Biol. Chem. : 1966, 241, 79-84
- 138 - HECHT F., MOTULSCKY A.G. et Coll.
Predominance of hemoglobin gower I in early human embryonic development
Science, 1966, 152, 91-92
- 139 - HELLER P., HYMAN G.W., et Coll.
Hemoglobin M Kankakee, a new variant of hemoglobin M
Blood : 1962, 20, 287-301
- 140 - HELLER P.
The molecular basis of the pathogenicity of abnormal hemoglobins. Some recent developments
Blood : 1965, 25(1), 110-125
- 141 - HENDERSON A.B.
Sickle-cell anemia. Review of 54 cases
Amer: J. Med : 1950, 9, 757-765
- 142 - HERRICK J.B.
Particular elongated and sickle shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia
Arch. Intern. Med : 1910, (6), 517
- 143 - HERNIAUX J.
La génétique de la sicklémie et l'intérêt anthropologique de sa fréquence en Afrique Noire
Ann. Musée Roy. Belge : 1952, 2
- 144 - HERNIAUX J.
La diversité humaine en Afrique subsaharienne - recherches biologiques
Édit. de l'Inst. de Sociol. Université Libre de Bruxelles : 1968
- 145 - HILKOWITZ G.
Sickle-cell disease - New method of treatment preliminary report
Brit. Med J. : 1957, 1, 266
- 146 - HUCK J.G.
Sickle-cell anemia
Johns Hopk Hosp. Bull : 1923, 34, 335
- 147 - HUGHES J.G. et CAROLL D.S.
Salmonella osteomyelitis complicating sickle cell disease
Pediatrics : 1957, 19, 184-191
- 148 - HUGH-JONES K., LEHMANN H. et Mc ALISTER J.M.
Some experiences in managing sickle cell anaemia in children and young adults, using alkalis and magnesium
Brit. Med J. : 1964, 2, 226-229
- 149 - HUNTSMAN R.G. et Coll.
A rapid whole blood solubility test to differentiate the sickle-cell trait from sickle-cell anaemia
J. Clin. Path. : 1970, 23, 781-783
- 150 - INGRAM V.M.
Gene mutation in human haemoglobin : the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin
Nature . 1957, 180, 326
- 151 - INGRAM V.M. et Coll.
Chemistry of the abnormal human haemoglobins
Brit. Med. Bull. n° d'hématologie : 1959, 15 (1), 27-32
- 152 - INGRAM V.M.
Hemoglobin and its abnormalities
Charles C. Thomas Pub, Springfield III, 1961
- 153 - ISRAEL E. et Coll.
Hemoglobine S et déficit en G.6.P.D.
Acta Paediatr. Belge : 1971, 25, 109-118
- 154 - ITANO H.A. et NELL J.V.
A new inherited abnormality of human hemoglobin
Proc. Nat. Acad. Sci (U.S.) : 1950, 36, 613
- 155 - ITANO H.A. et SINGER S.J.
On dissociation and recombination of human adult hemoglobins A, S and C
Proc. Nat. Acad. Sci (U.S.) 1958, 44, 522-529
- 156 - JELLIFFE D.B., BENNET E.J. et Coll.
The children of the lugbara : a study in the techniques of paediatric field survey in tropical Africa
Trop. Geogre. Med : 1962, 14, 33-50
- 157 - JENKINS M.E., SCOTT R.B., BAIRD R.L.
Studies in sickle cell anemia XVI sudden death during sickle cell anemia crisis in young children
J. Ped. Janv. 1960, LVI, 30-38

- 158 - JENSEN W.N. et Coll.
Membrane alterations associated with hemoglobinopathies
Semin. Hematol. : 1970, 7, 409-426
- 159 - JONES R.T., BRIMBALL B. et Coll.
Haemoglobin sphakia : a delta-chain variant of haemoglobin A2 from crete
Science : 1966, 151, 1406-1408
- 160 - JONES R.T., BRIMBALL B. et Coll.
Hemoglobin FREIBURG : abnormal hemoglobin due to deletion of a single amino-acid residue
Science : 154, 1024-1027
- 161 - JONXIS J.H.P.
Hemoglobinopathies
Ann. Rev. Med. : 1963, 14, 297-322
- 162-- JONXIS J.H.P. et DELAFRESNAYE J.F.
Abnormal haemoglobins. A sumposium organised
by the council for international organisations of Medical Sciences. Established under the joint auspices of UNESCO
and WHO. Blackwell Scientific Publications Oxford 1959, 427 p.
- 163 - JUSTIN BESANCON L., CORNET A. et Coll.
Syndrome abdominal aigu d'une hémoglobine SC
Presse médicale : 1963, 71(39), 1833-1836
- 164 - KAMLET J.
A propos de 25 cas d'anémies à hématies falciformes et du trait drépanocytaire. Les manifestations cliniques et les
problèmes du diagnostic. Thèse Paris : 1959
- 165a - KAPLAN M.
Exchange for sickle cell
N. Eng. J. Med : 1971, 284, 1381-1382
- 165b - KENDREW J C., PERUTZ M.F. et CULLIS A.P.
X-ray studies of compounds of biological interest
Amer. Rev. Biochem : 1957, 26, 327
- 166 - KONISBERG W. et Coll.
The structure of human hemoglobin III. The sequence of aminoacids in the tryptic peptides of the alpha chain
J. Biol. Chem : 1962, 237, 2547
- 167 - KONOTEY-AHULU et RINGELHANN B.
Sickle-cell anemia, sickle cell thalassaemia, sickle cell haemoglobin C disease and asymptomatic haemoglobin C
thalassaemia in one Ghanaian family. BRIT. Med. J. : 1969, 1, 607-612
- 168 - KONOTEY-AHULU F.I.
Malaria and sickle cell disease
Br. Med. J. : 1971, 2, 710-711
- 169 - LABIE D., SCHROEDER W.A., et HUISMAN T.H.J.
The amino-acid sequence of the delta-beta chains of hemoglobin
Bioch. Biophys. Acta : 1966, 127, 428-437
- 170 - LAMBOTTE C.
La sicklanémie (drépanocytose) fléau héréditaire africain
Publi. Univ. off. Congo (Elisabethville) : 1966, 9, 1-35
- 171 - LAMBOTTE C.
Communication personnelle 1969
- 172 - LAMBOTTE C. et LEGRAND J.
L'anémie à hématies falciformes chez l'enfant indigène du bas Congo. Étude génétique clinique et hématologique
Ann. Soc. Belge Med. Trop. : 1951, 31, 207-234
- 173 - LAMBOTTE C. et LEGRAND J.
Le pronostic de l'anémie drépanocytaire au bas Congo (à propos de 300 cas et de 150 décès)
Ann. Soc. Belge Trop. : 1955, 35, 53-57
- 174 - LAMBOTTE C. et LEGRAND J.
Notes préliminaires sur la drépanocytose III. Les salmonelloses dans l'anémie drépanocytaire et dans la drépanocytose
Ann. Soc. Belge Med. Trop. : 1958, 38, 535-546
- 175 - LAMBOTTE C., LEGRAND J. et Coll.
L'hémoglobinose P. A propos d'un cas d'association des hémoglobines P et S
Rev. Hematol. : 1960, 15, 10-18
- 176 - LAMBOTTE C., DURENNE J.M., et ISRAËL E.
La déficience en G.6.P.D. au Congo, Aspects génétiques, cliniques et de santé publique
Ann. Soc. Belge Ped. Trop. : 1968, 48(4), 473-494
- 177 - LAMY M., FREZAL J., JOS J. et DEGROUCHY J.
Anémie drépanocytaire avec lésions osseuses des extrémités
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris : 1961, 11, 842-846
- 178 - LARSON DL et RANNEY M.H.
Electrophorèse sur papier filtre de l'hémoglobine humaine
J. Clin. Invest : 1953, (32), 1070-1076
- 179 - LEHMANN H. et CUTBUSH M.
Sickle cell trait in southern india
Brit. Med. J. : 1952, (4755), 404-405
- 180 - LEHMANN H.
Distribution of the sickle cell gene. A new light on the origin of east Africans
Eugen. Rev. : 1954, 46, 101-121

- 181 - LEHMAN H.
La pathologie de la synthèse des globines
Triangle . 1964, 5, 337-348
- 182 - LEHMANN H. et BETKE L.
Hémoglobine
Colloquium Wien 1961. G. THIENNE, VERLAG, STUTTGART : 1962, 1 vol., 113 p.
- 183 - LEHMANN H. et HUNSTMAN R.G.
Man's haemoglobin
North Holland Cie, édit. Amsterdam : 1966, 331 p.
- 184 - LEHMANN H. et DE TRAVERSE P.M.
Hémolyse et hémoglobinopathies
Ann. Biol. Clin. : 1962, 20, (5-6) 401-408
- 185 - LEIKIN S.L. et SINGER
The aplastic crisis of sickle cell disease - occurrence in several members of families within a short period of time
Jour. Dis. Child : fév. 1957, XCIII, 128-139
- 186 - LEWIS R.A.
Inhibition of sickling by phenothiazines : effect of promazine
Ghana Med.J. : 1964, 3, 3-8
- 187 - LEWIS R.A. et HARHORN M.
Correlation of S hemoglobin with G.6.P.D. deficiency and its significance
Blood 1965, 26, 176-180
- 188 - LEWIS R.A., KAY R.W. et HARHORN M.
Sickle cell disease and G.6.P.D. deficiency
Acta Hematol. : 1966, 36, 399-411
- 189 - LIVINGSTONE F.B.
Anthropological implications of sickle cell gene. Distribution in West Africa
Amer. Anthropol. : 1958, 60, 533-562
- 190 - LOCKARD CONLEY C.
The importance of anemia in sickle cell disease
Publication de l'O.M.S. (Geneve Juin 1971)
- 191 - LOH W.P.
Evaluation of a rapid test tube turbidity test for the detection of sickle cell hemoglobin
Ame. J. Clin. Path. . 1971, 55, 55-57
- 192 - LUNDH G. et Coll.
The haematological response to androgens in sickle cell anemia
Scand. J. Haematol. : 1970, 7, 389-397
- 193 - LUZZATO L. et Coll.
Increased sickling of parasitised erythrocytes as mechanism of resistance against malaria in the sickle-cell trait
Lancet : 1970, 1, 319-321
- 194 - MACHEBEUF, RIBEYROTTE et BRUNERIE
Micro électrophorèse sur papier : 1 brochure 90 p.
Pap. d'Antin Edit.
- 195 - MAFART Y., SAGNET H., THOMAS J. et REVIL H.
A propos de 203 cas de drépanocytose homozygote - formes cliniques de révélation. Études de l'évolution sous transfusions sanguines à la demande. Med. Afrique Noire : 1967, 14(7), 359-362
- 196 - MALKA G.
Les manifestations respiratoires de la drépanocytose. A propos de 2 cas
Thèse de Paris : 1966, 38 p.
- 197 - MARGULIES S.I. et Coll.
Sickle-cell disease - the roentgen urologic manifestations of urinary tract abnormalities in adults
Amer. J. roentgen. : 1969, 107, 702-710
- 198 - MARSDEN PLD. et BLACKMAN V.
Some unusual patients with sickle-cell disease in Uganda
East Afr. Med. J. : 1964, 41(7), 305-315
- 199 - MASSON V.R.
Sickle-cell anemia
JAMA : 1922, 79, 1318
- 200 - MICHAUX J.L. et Coll.
Sickle-cell anemia in Congo-Kinshasa adults
Ann. Soc. Belg. Med. Trop. : 1969, 49, 137-148
- 201 - MINTZ A.A.G. et ADAMS E.D.
Cholelithiasis in sickle-cell anaemia
J. Pediat. . 1955, XLVII, 171-177
- 202 - MONTGOMERY R.D.
Tetanus as a complication of sickle cell disease
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. : 1960, 54, 375-388
- 203 - MOSELEY J.E. et MANLY J.B.
Aseptic necrosis of bone in sickle-cell disease
Radiology : 1953, LX, 656-665

- 204 - MOTULSKY A.G., VANDEPITTE J. et FRAZER G.R.
Population genetic studies in the Congo I. G.6.P.D. deficiency hemoglobin S and malaria
Amer. Hum. Genet. : 1966 b, 18, 514-537
- 205 - MULET M. et KAUFMAN J.M.
L'électrocardiogramme dans 50 cas de drépanocytose
East Afr. Med. J. : 1962, 39, 232-234
- 206 - MURAYAMA M.
A molecular mechanism of sickled erythrocyte formation
Nature : 1964, 202, 258 p.
- 207 - MURAYAMA M.
Molecular mechanism of red cell «sickling»
Science : 1966, 153, 145-149
- 208 - NALBANDIAN R.M.
Urea for sickle cell crisis
N. Eng. J. Med. : 1971, 284, 1381
- 209 - NALBANDIAN R.M.
Urea treatment of sickle cell crisis
N. Eng. J. Med. : 1971, 285, 408
- 210 - NALBANDIAN R.M.
Specificity of tests for hemoglobin S
JAMA : 1971, 215, 489
- 211 - NALBANDIAN R.M. et Coll.
Sickle cell disease : a molecular approach to pathogenesis, diagnostic and treatment
Mich. Med : 1971, 70, 411-417
- 212 - NALBANDIAN R.M. et Coll.
Dithionite tube test a rapid, inexpensive technique for the detection of hemoglobin S and non S sickling hemoglobin
Clin. Chem. : 1971, 17, 1028-1037
- 213 - NALBANDIAN R.M. et Coll.
Sickledex test for hemoglobin S - a critique
JAMA : 1971, 218, 1676-1680
- 214 - NAUMANN H.N. et Coll.
Plasma hemoglobin and hemoglobin fractions in sickle-cell crisis
Ann. J. Clin. Path. : 1971, 56, 137-147
- 215 - N'DEFU M.
La drépanocytose hétérozygote
Thèse Médecine (Lille) : 1969, 145 p.
- 217 - NEEL J.V.
The chemical detection of the genetic carriers of inherited disease
Med. : 1947, 26, 115-153
- 218 - NEEL J.V. et Coll.
Data on the occurrence of hemoglobin C and other abnormal hemoglobins in some African Populations
Amer. J. Human. Genet. : 1956, 8(3), 138-150
- 219 - NEIMANN N., MANCIAUX M. et VERT P.
Hémoglobines normales et hémoglobinoses - Étude biologique
Med. Inf. Rev. : 1965, 77-92
- 220 - N'GATCHOU J.H.
Contribution à l'étude séro-anthropologique des MOSSI (Haute Volta) et considérations particulières sur les hémoglobines atypiques et la parasitémie. Thèse de Pharmacie LILLE 1965
- 221 - NICHOLS B.M. et Coll.
Murayama test for hemoglobin S : simplification in technique
Clin. Chem. : 1971, 17, 1059-1060
- 222 - NOSNY P. et Coll.
Complications chirurgicales de la drépanocytose
Med. Trop. : 1965, (25), 76-84
- 223 - NOSNY P. et PERQUIS P.
Drépanocytose et ostéonécrose aseptique de la tête fémorale
Med. Afr. Noire : 1967, 14(2), 83-86
- 224 - NOUHOUAYI A. et Coll.
Bactériurie chez la femme enceinte à Dakar, sa relation avec l'hémoglobine S, valeur du nombre de bactérie
Bull. Soc. Med. Afr. Noire Lang. Fran. : 1970, 15, 619-623
- 225 - ORG. MOND. SANTÉ
Hémoglobinopathies et troubles apparentés
Ser. rapp. Tech. : 1966, (338) 43 p.
- 226 - ORSINI A., RAYBAUD Cl., SAGNET H. et PERQUIS P.
Manifestations osseuses de la drépanocytose chez l'enfant
Pédiatrie : 1967, 21(3), 255-271
- 227 - ORSINI A., COIGNET J., VOVAN L., PERRIMOND H.
Les anomalies de l'hémoglobino-synthèse dans la thalasso-drépanocytose - à propos de 7 observations
Pédiatrie : 1968, 23, 383-396

228 - ORSINI A. et Coll.
Syndrome néphrotique et drépanocytose
A propos d'un cas personnel - Marseille Med. : 1970, 106, 1011-1020

229 - UDART J.L.
Hémoglobinoses, déficit en G.6.P.D. et leurs relations avec le paludisme
Gaz. Med. de France 1967, 3(3), 1687-1711

230 - UDART J.L., DIADHIOU F. et Coll.
Hémoglobine du nouveau-né africain: Résultats d'une enquête au Sénégal
Ann. de Pédiatrie : 1968, (68), 773-781

231 - OZSOYLU S.
Hand-foot syndrom in sickle-cell Thalassemia
N. Eng. J. Med. : 1971, 284, 219

232 - PAGET M.
Les erreurs innées du métabolisme des glucides et des protides
Bull. Pharm: Biol. : 1959, 2, (17 et 18)

233 - PARENT J.
Sickle-cell anemia
Ann. Soc. Med. Trop. : 1950, 30, 47-52

234 - PAULING L., ITANO A.K.H., SINGER S.J. et WELLS I.C.
Sickle-cell anemia, a molecular disease (anémie à hématies falciformes, maladie moléculaire)
Science : 1949, 110, 543-548

235 - PEARSON H.A. et Coll.
Failure of phenothiazines in sickle-cell anemia
J.A.M.A. : 1967, 199, 33-34

236 - PEARSON H.A. et Coll.
The critically ill child : sickle-cell disease crisis and their management
Pediatrics 1971, 48, 629-635

237 - PIETERS G. et LAMBOTTE G.
La pathologie chirurgicale de l'anémie à drépanocytes en Afrique Noire
Ann. Chir. Inf. : 1964, 5(4), 285-314

238 - PICHANICK A.M.
Severe malaria infection (in sickle-cell anemia)
Br. Med. J. : 1971, 3, 114

239 - PORGE J.F.
Les hématies de la drépanocytose
Cahiers Med. France : 1967, 9, 374-379

240 - PORTIER A., MASSONAT J. et Coll.
Nouvelles contributions à l'étude des syndromes neurohémolytiques
Sem. Hôp. Paris: 1954, 30(26), 1632-1644

241 - PRATT-THOMAS H.R. et SWITZER P.K.
Sickleemia : its pathological and clinical signifiance
South Med: J. : 1949, 42(5), 376-383

242 - POWELL J.B. et Coll.
A modification of the «sickledex» test for hemoglobin S
Clin. Chem. 1971, 17, 1055-1056

243 - RAPER A.B.
A commentary on the anti-sickling effect or the phenothiazine drugs
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. : 1968, 62, 84-91

244 - RAPER A.B.
Attempts to reserve the sickling proces s by therapy
ANN. Soc. Belg. Med. Trop. ; 1969, 49, 205-210

245 - RATANAUBOL K.K. et Coll.
A rapid screening slide test for hemoglobin S
Amer. J. Clin. Path. : 1969, 52, 705-707

246 - REID R.D.
Sickle cell trait and pregnancy
East Afr. Med. H. : 1936, 9, 15

247 - RESSELER J.J.C.
Essai de traitement de la sicklanémie par l'acétazolamide
Ann. Soc. Belge Med. Trop : 1962, 42, 789-800

248 - REYNAUD R.
Manifestations pathologiques liées au trait drépanocytaire
Med. Trop. : 1959, 19, 542-548

249 - REYNAUD R.
La drépanocytose
L'enfant en milieu tropical : 1965, (23), 9-17

250 - REYNOLDS J.D.
Painful sickle cell crisis Successful treatment with hyperbaric oxygen therapy
JAMA 1971, 216, 1977-1978

- 251 - RIVERA J.V. et Coll.
Nephrotic uremic syndrom in sickle cell disease
Biol. Ass. Med. P. Rico : 1968, 60, 84-89
- 252 - ROBERT J.M.
Éléments de génétique médicale (extraits : l'homme possible, l'hominisation)
Cahiers Med. Lyonnais : 1967, 43(29), 2691-2709
- 253 - ROGER A., LEWIS M.D.
Retardement de la falciformation par inhibiteurs du G.6.P.D. Résumé et critique.
Med. Afrique Noire, 1967, 14(7), 373-374
- 254 - ROSENBLATE H.J. et Coll.
The liver in sickle cell anemia. A clinical pathologic study
Arch. Path (Chicago) 1970, 90, 235-245
- 255 - ROTTER R., LUTTGENS W.F., PETERSON W.L. et STOCK A.E.
Splenic infarction in sickle cell anemia during airplane flight. Pathogenesis, hemoglobin, analysis and clinical features of six cases
Ann. Int. Med. feb. 1956, XLIV, 257-270
- 256 - ROUSSILHON J.P. et BOUYER C.
Le traitement des crises douloureuses osseuses de la drépanocytose
Afrique Médicale : 1968, (64), 703-704
- 257 - RYAN J.E. et FULLER R.H.
Hemorrhagic manifestations of sickle-cell disease
Med. J. , 1951, 2, (4), 623-633
- 258 - SAGNET H. et Coll.
Thalasso-drépanocytose - classification, diagnostic différentiel et considérations génétiques (à propos d'une observation chez un sujet de 20 ans originaire de la Haute Volta) Marseille Med. : 1968, 105, 701-703
- 259 - SAGNET H. et Coll.
Résultat d'une enquête de détection de la sicklanémie sur 1070 enfants atteints de kwashiorkor par malnutrition
Pédiatrie : 1971, 26, 611-617
- 260 - SANKALE M., KIOP B., FRAMÉNT V., KOATE P. et ANCELLE J.P.
Étude de l'incidence de la drépanocytose dans la population hospitalière d'un service de médecin interniste pour adultes à Dakar: Médecine d'Afrique Noire : 1967, 14(7), 339-344
- 261 - SANKALE M., HUGOT H.J., et THILMANS G.
Hémoglobinoses et anthropologie africaine
Médecine d'Afrique Noire : 1967, 14(7), 353-358
- 262 - SANKALE M., KOATE P., DIOP B., FRAMÉNT V. et TONDUT A.
Cœur et drépanocytose au Sénégal
Med. d'Afrique Noire : 1967, 14(7), 375-381
- 263 - SANKALE M. et Coll.
Manifestations osseuses de la drépanocytose
Bull. Soc. Med. Afr. Noire Lang. Fran. : 1969, 14, 363-372
- 264 - VAN DER SAR A.
The sudden rise in platelets and reticulocytes in sickle cell crisis
Trop. Geogr. Med : 1970, 22, 30-40
- 265 - SARROUY C. et PORTIER A.
Les syndromes neurohémolytiques
Acad. Nat. Med. Séance du 5 juillet 1949
- 266 - SCHILITT L. et KEITEL H.G.
Pathogenesis of hyposthenuria in persons with sickle-cell anemia or sickle cell trait
Pediatrics : 1960, 26, 249-254
- 267 - SCHNEIDBR M.G. et JONES R.T.
Hemoglobin F texas gamma chain variant
Sciences : 1965, 148, 140-141
- 268 - SCHORR J.B.
New diagnostic test for hemoglobin S
J. Pediat. 1970, 77, 736-737
- 269 - SCHROEDER W.A.
The hemoglobins
Ann. rev. biochem. : 1963, 32, 301-320
- 270 - SCOTT R.B.
Health care priority and sickle-cell anemia
JAMA 1970, 214, 731-734
- 271 - SCOTT R.B.
Urea therapy in sickle-cell anemia
N. Eng. J. Med. : 1971, 285, 1025-1026
- 272 - SCOTT R.B. et FERGUSON A.D.
Studies in sickle-cell anemia XIV. Management of the child with sickle-cell anemia
Amer J. Dis. Child : 1960, 100, 85-93
- 273 - SERINGE P. et Coll.
Drépanocytose
Sem. Hôp. Paris : 1970, 46, 223-237

- 274 - SERJEANT G.R. et Coll.
The irreversibly sickled cell ; a determinant of haemolysis in sickle-cell anaemia
Brit. J. Haematol. : 1969, 17, 527-533
- 275 - SERJEANT G.R.
Irreversibly sickled cells and splenomegaly in sickle-cell anaemia
Brit. J. Haematol. : 1970, 19, 635-641
- 276 - SEYMOUR A.
Malaria and sickle cell disease
Br. Med. J. : 1971, 2, 711
- 277 - SHERMAN I.J.
The sickling phenomenon with special reference to the differentiation of sickle-cell anemia from the sickle-cell trait
Bull. Johns Hopkins Hosp. : 1940, 67, 309
- 278 - SHURBIN H., KAUFMAN R. et Coll.
Cardiovascular findings in children with sickle-cell anemia
Amer. J. Cardiol. 1960, 6, 875-885
- 279 - SILVESTRONI E. et BIANCO I.
Micro-drepanocytose anemia in «un soggetto di razza bianca»
Bull. Att. Accad. Med. Roma : 1944-45, 70, 347
- 280 - SMITH E., ROSENBLATT P. et BEDO A.V.
Sickle-cell anemia crisis: Report on seven patients treated with priscoline
Jour. Pediat. : 1953, 43, 655-660
- 281 - SONG Y.S.
Hepatic lesions in sickle-cell anemia
Amer J. Path. : 1957, 33, 331-351
- 282 - SOUSA C.M., CATOE B.L., SCOTT R.B.
Study in sickle-cell anemia - Priapism as a complication in a child
Amer. J. of Ped: 1962, LX, 52-54
- 283 - SPAET T.H.
Identification des hémoglobines anormales au moyen de l'électrophorèse sur papier
J. Labo. Clin. Med : 1953, 41(1), 1961-1965
- 284 - SPROULE B.J., HALDEN E.R. et MILLER W.F.
A study of cardiopulmonary alterations in patients with sickle cell disease and its variants
J. Clin. Invest. : 1958, 37, 486-495
- 285 - STEIN M.R. et Coll.
Acute chorioretinal infarction in sickle cell trait - report of a case
Arch. Ophthalmol. : 1970, 84, 485-490
- 286 - STEVENS A.R. Jr
Splenectomy in sickle cell anemia
Arch. Intern. Med (Chicago) : 1970, 125, 883-884
- 287 - STRUGEON P., ITANO H.A., et BERGREN W.R.
Clinical manifestations of inherited abnormal hemoglobins I. The interaction of hemoglobin S with hemoglobin D
Blood : 1955, 10, 389-403
- 288 - STYNS J. et CHARLES P.
La tare thalassémique chez les Bantous d' Afrique Centrale
Ann. Soc. Belge Med. Trop : 1956, 36, 763-779
- 289 - SULLIVAN B.H.
Dangers of airplane flight to persons with sicklemia
Ann. Inter. Med : 1950, 32, 338-342
- 290 - TANAKA K.R., CLIFFORD G.O. et AXELROD A.R.
Sickle-cell anemia (homozygous S) with aseptic necrosis of the femoral head
Blood : 1956, 11, 998-1008
- 291 - TEMPEST M.N.
Sickle cell disease and its surgical implications in the African child
Brit. J. Oral. Surg : 1969, 7, 96,103
- 292 - THAMA G.W.
Incidence and significance of sickle-cell disease in deaths subjects to medicolegal investigation
Amer. J. Med. Sci : 1953, 226, 412-418
- 293 - THOMAS J., MAFART Y., SAGNET H.
Manifestations cliniques de la drépanocytose
Marseille Med : 1967, 104(5), 496-480
- 294 - TOKAREV et Coll.
Eye lesions in sickle cell anemia and it variants
Vestn. Oftal : 1967, 80, 81-84
- 295 - DE TRAVERSE P.M. et COQUELET M.L.
Données récentes sur la biochimie des hémoglobines normales et pathologiques
Rev du Prat. : 1965, 15(23), 2997-3010
- 296 - DE TRAVERSE P.M., COQUELET M.L. et JAEGER G.
Hybridation héréditaire entre deux hémoglobines anormales dans une famille congolaise
C.R. Acad. Sc'. Paris : 1963, 257, 2208-2211

- 297 - TUTTLE A.H. et KOCH B.
Clinical and hematological manifestations of hemoglobin CS disease in children
J of Ped : 1960, 56, 331-342
- 298 - UZSOY N.K.
Cardiovascular findings in patients with sickle cell anemia
Amer. J. Cardio. (Baltimore) : 1964, 3, 320-328
- 299 - VANDEPITTE J.
Communication personnel à Lovanium en 1963 au Congo Leopoldville
- 300 - VANDEPITTE J., CLAESSENS H. et MARTIN M.
Tuberculose et sicklémie
Ann. Soc. Belge Med: Trop. : 1953, 33, 259-267
- 301 - VANDEPITTE J. et SHPIRO M.
Blood groups and sickle cell In Congo bantu
Ve congrès intern. Trans. sang. : 1964, 243-246
- 302 - VANDEPITTE J. et STINJNS J.
Les hémoglobinoses au Congo Léopoldville et au Ruanda-Burundi
Ann. Soc. Belge Med. Trop : 1963, 3, 271-282
- 303 - VAN ROS G., JANSSENS P.G. et DE MUYNCK A.
Sicklanémie ou interaction sicklanémique-thalassémique. Les moyens actuels de diagnostic et leur application à un cas de bêta thalassodrépanocytose: Ann. Soc. Belge Med. Trop : 1965, 45(2), 211-230
- 304 - VOGEL F. et ROHRBORN G.
Amino-acid substitution in hemoglobins and the mutation process
Nature : 1966, 210, 116-117
- 305 - WALBAUM R. et Coll.
La thalasso-drépanocytose : problèmes diagnostiques et génétiques . A propos de 4 observations
Lille Med : 1969, 14, 698-703
- 306 - WALTERS J.H. et BRUCE SCHWATT
Sickle cell and falciparum malaria
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. : 1956, 50, 511-514
- 307 - WATSON R.J., BURKO H. et MEGAS H.
The handfoot syndrom in sickle cell disease in young children
Pediatrics : 1963, 31, 975-982
- 308 - WATSON-WILLIAM B. et WEATHERALL D.
Laboratory characterisation of human haemoglobin variants
Haemoglobins in Africa. Edit. Jonxis Oxford Blackwell : 1965, 99-123
- 309 - WHITE J.G.
Effects of hypertonic stress in the fin structure of sickled erythrocytes
Blood : 1970, 35, 437-446
- 310 - WOLMAN L.
Spinal cord infarction associated with the sickle-cell trait
Paraplegia : 1970, 7, 282-291
- 311 - WORMS BLOCH-MITCHEL, MALLY et FREZAL
Lésions osseuses de la drépanocytose
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris : juin 1962
- 312 - YOYOM et Coll.
Drépanocytose et hémoglobinopathies à la Martinique. Leur traitement
Presse Med. : 1962, 70(47), 2197-2200
- 313 - ZIPERMAN H.H. et GRAHAM J.L.
Abdominal crisis associated with sicklelemlia and airplane flights - report of two cases
Ann. J. Surg : 1962, CIII, 269-271

TABLE DES MATIERES

Ière PARTIE : GÉNÉRALITÉS

. Dédicaces	Page	1
. Introduction		
. Définitions		3
. Historique		5

IIème PARTIE : Partie Biochimique

A) Données générales sur la structure des Hémoglobines	
I L'évolution moléculaire sur le plan génétique	10
II Structure d'ensemble	12
III Diversité des Hémoglobines normales	16
B) Les anomalies hémoglobiniques	
I Les anomalies fonctionnelles	17
II Les anomalies structurales et les Hb particulières	18
III Les anomalies de la régulation de la biosynthèse	33
C) Diagnostic biochimique des dyshémoglobinémies	
Préparation de l'hémolysat et	
Etude électrophorétique de l'hémolysat	43
Etude biochimique de l'hémoglobine anormale	45

IIIème PARTIE : Notre Étude

A) L'anthropologie Africaine et la drépanocytose	49
B) Méthodes de travail	
I Cadre géographique	55
II Méthode de travail	56
C) Études statistiques	
I Incidence de l'hémoglobinoase S dans la population	61
hospitalière des services de médecine et de pédiatrie	
II Distribution ethnique des 442 malades testés	63
III Répartition des groupes sanguins du système ABO	67
IV Considérations génétiques	69
D) Présentation des observations cliniques	
Les manifestations cliniques de l'homozygotisme	71
Les manifestations cliniques de l'hétérozygotisme	79
Drépanocytose et hémoparasites	89
. drépanocytose et filarioses	89
. drépanocytose et paludisme	90

IVème PARTIE : Traitement

I Les essais thérapeutiques tentés	93
II Notre expérience thérapeutique	
1) Traitement de la crise drépanocytaire	94
2) Traitement au cours des rémissions	95
3) Certaines questions délicates trouvent leur place dans cette	
étude thérapeutique	95

<u>CONCLUSIONS</u>	97
--------------------------	----

<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	I à XIV
----------------------------	---------

